Aus der Universitätsnervenklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. O. Schrappe

DIE UMGESTALTUNG DES GESTÖRTEN SCHLAFPROFILS BEIM MENSCHEN DURCH SCHLAFINDUZIERENDE PHARMAKA UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER JAHRESZEITEN

- Die Einwirkung von 4' -Fluor-4-(4-methyl-piperidino)-butyrophenonhydrochlorid im Frühling und Sommer -

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Werner Hofmann
aus Aschaffenburg

Würzburg, den 30. August 1979

1900

Aus der Universitätsnervenklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. O. Schrappe

DIE UMGESTALTUNG DES GESTÖRTEN SCHLAFPROFILS BEIM MENSCHEN DURCH SCHLAFINDUZIERENDE PHARMAKA UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER JAHRESZEITEN

- Die Einwirkung von 4' -Fluor-4-(4-methyl-piperidino)-butyrophenonhydrochlorid im Frühling und Sommer -

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Werner Hofmann
aus Aschaffenburg

Würzburg, den 30. August 1979

Referent : Univ.-Doz. Dr.Dr. U.J. JOVANOVIC

Korreferent : Prof. Dr. O. SCHRAPPE

Dekan : Prof. Dr. O. SCHRAPPE

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Februar 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
EINLEITUNG		4
I.	Zur Problematik der Biorhythmik und Pharmaka	4
II.	Schlaf und zentralnervös wirksame Pharmaka	7
III.	Über die Eigenschaften von Melperon	13
	1. Chemische Daten	13
	2. Bisherige Untersuchungsergebnisse	13
EIGENE UNTERSUCHUNGEN		20
I.	Methodik	20
	1. Fragestellung	20
	2. Schlafparameter generell	20
	3. Berücksichtigte Schlafparameter speziell	25
	4. Versuchsanordnung und Untersuchungsgut	26
	5. Registriertechnik	31
	6. Auswertung der erhaltenen Registrierkurven	31
	7. Statistische Datenverarbeitung	33
II.	Resultate	34
	A) Frühlingsgruppe (Versuchsgruppe)	34
	1. Gesamtschlafdauer (GSD) in Minuten	34
	2. Relative Schlafdauer (RSD) in Minuten	35
	3. Tatsächliche Schlafdauer (TSD) in Minuten	35
	4. Dauer der einzelnen Schlafstadien während der gesamten Nacht in Minuten und Prozentsätzen	36

Seite

5. Latenzzeiten in Minuten bis zum Einschlafen und Erreichen der verschiedenen Schlaftiefen 46

6. Schlafstadiendauer in Minuten und Prozentsätzen während der einzelnen Nachtdrittel 46

6a) Erstes Nachtdrittel 46

6b) Zweites Nachtdrittel 53

6c) Letztes Nachtdrittel 59

7. Dauer der einzelnen ultradianen Schlafperioden in Minuten 63

8. Schlafstadiendauern in Minuten innerhalb der einzelnen ultradianen Schlafperioden 64

8a) Erste ultradiane Schlafperiode 64

8b) Zweite ultradiane Schlafperiode 71

8c) Dritte ultradiane Schlafperiode 75

8d) Vierte ultradiane Schlafperiode 78

8e) Fünfte ultradiane Schlafperiode 78

9. Häufigkeit des nächtlichen Erwachens 79

10. Dauer des Wachseins in Minuten nach nächtlichem Erwachen 79

11. Stadienwechsel während des Schlafes 82

B) Vergleich der einzelnen Parameter innerhalb der Frühlingsgruppe 93

1. Gesamtschlafdauer (GSD), relative Schlafdauer (RSD) und tatsächliche Schlafdauer (TSD) 93

2. Dauer der einzelnen Schlafstadien während der gesamten Nacht 93

3. Latenzzeiten bis zum Erreichen verschiedener Schlaftiefen 95

4. Einzelne Nachtdrittel 95

5. Ultradiane Schlafperioden 98

6. Stadienwechsel 100

Seite

C) Vergleich der einzelnen Parameter innerhalb der Sommergruppe 102

1. Gesamtschlafdauer (GSD), relative Schlafdauer (RSD) und tatsächliche Schlafdauer (TSD) 102

2. Dauer der einzelnen Schlafstadien in Minuten während der gesamten Nacht 103

3. Latenzzeiten bis zum Erreichen verschiedener Schlaftiefen 105

4. Einzelne Nachtdrittel 107

4a) Erstes Nachtdrittel 107

4b) Zweites Nachtdrittel 109

4c) Letztes Nachtdrittel 110

5. Dauer der einzelnen ultradianen Schlafperioden in Minuten 110

6. Schlafstadiendauern in Minuten innerhalb der einzelnen ultradianen Schlafperioden 111

6a) Erste ultradiane Schlafperiode 111

6b) Zweite ultradiane Schlafperiode 112

6c) Dritte ultradiane Schlafperiode 113

6d) Vierte ultradiane Schlafperiode 114

6e) Fünfte und sechste ultradiane Schlafperiode 115

7. Häufigkeit des nächtlichen Erwachens, Dauer des Wachseins nach nächtlichem Erwachen und Häufigkeit der Stadienwechsel während des Schlafes 115

DISKUSSION 116

A) Analyse der Effekte selbst innerhalb der Versuchsgruppe 116

B) Die Problematik der Effekte im Vergleich mit der Sommergruppe (Vergleichsgruppe): Chronopharmakologische Aspekte 133

ZUSAMMENFASSUNG 137

LITERATUR 141

EINLEITUNG

I. ZUR PROBLEMATIK DER BIORHYTHMIK UND PHARMAKA

Die Anregung zu einem ersten orientierenden Studium, wie schlafinduzierende Substanzen pharmakologisch und chemisch auf das Schlafprofil beim Menschen unter Berücksichtigung biorhythmischer Aspekte einwirken können, ging von einer Reihe von Resultaten bei Untersuchungen im Bereich von Chronobiochemie und Chronopharmakologie speziell in den letzten Jahren aus (D'Agata et al. 1974, Halberg 1978, Jouvet 1972, Jovanovic 1978c, Loewi 1922).

Für viele chemische Substanzen wurde mittlerweile eine circadiane und ultradiane Biorhythmik nachgewiesen. Im großen Bereich der Endokrinologie mit ihren Subspezifitäten finden wir zu diesem Thema Untersuchungen über Noradrenalin, Dopamin, Homovanillinmandelsäure, Gamma-Amino-Buttersäure, Wachstumshormone, ACTH, Cortisol, Prolaktin, Cholesterin, 17-Hydroxycorticosteron, Dehydroepiandrosteron, Androsteron sowie Histamin, Glycin und andere Substanzen.

Bei einigen Neuromodulatoren ist eine infradiane Periodik nachgewiesen worden: bei Noradrenalin und Adrenalin findet sich ein Aktivitätsgipfel in den Monaten August und September. Curtis et al. (1974) untersuchten die 17-Hydroxycorticosteroid-Exkretion im Urin. Dabei zeigte sich nach bestimmten Zeiträumen eine flachere Ausscheidungs-Amplitude als in den Intervallen. Einmal wöchentlich, einmal in 30

Tagen, einmal jährlich (circannuale Biorhythmik) zeigte sich eine besonders flache Kurve. Während des 16 Jahre langen Beobachtungszeitraums war jeweils die Amplitude bei 182 Tagen (halbjährig) sowie bei 348 Tagen (nahezu jährige Periodik) am deutlichsten manifest. Die dargelegte Periodik zeigte die stärkste Hydroxycorticoid-Ausscheidung im April und Oktober (Abstand von sechs Monaten).

Auf eine autonome circadiane Periodik von Abbauprodukten einiger Hormone im Urin wies Kriebel (1970) hin. Auch andere Autoren erhoben ähnliche Befunde, wobei eine freilaufende Periodik der Nebennierenmark-Hormone postuliert wurde (siehe auch Bunney et al. 1967). Biochemische Veränderungen, vor allem der Nebennierenrinden- und -markhormone fänden sich in ausgeprägter Form bei einer Reihe von psychoreaktiven Störungen (Blatt et al. 1970, Stroebel 1974).

Während D'Agata et al. (1974) bei Erwachsenen keine Schwankungen der Wachstumshormonkonzentration feststellen konnte, fiel bei Kindern folgende Periodizität auf: Um 12:00 Uhr begann der Anstieg des STH-Spiegels und erreichte sein Maximum gegen 24:00 Uhr.

Auch in der Leber wurden periodische Schwankungen verschiedener Substrate nachgewiesen. Bartter (1974) fand überwiegend um die Mittagszeit eine hohe, morgens eine flache Glukosetoleranz. Außerdem sei der Blutzucker einer etwa 14-tägigen Periodik unterworfen. Nach Philippens (1974) funktioniert auch die mitochondriale Aktivität der Leber periodisch, wobei zwischen 22:00 und 02:00 Uhr die höchste Ausschüttung zu finden sei. Walker et al. (1974) stellten periodische Schwankungen der Leberenzymaktivitäten im Verlauf eines Tages fest.

Die circadiane Rhythmik der DNA des Leberzellkerns wurde von Ruby et al. (1974) erkannt. Nach Stone et al. (1974) gibt es einen circadianen Rhythmus des Enzyms Ornithin-Decarboxylase mit der höchsten Aktivität gegen 21:00 Uhr. Die meisten hier genannten Autoren kamen bei ihren Untersuchungen zu der Überzeugung, daß sowohl Zellmitosen (Edmunds 1977a und b) als auch periodische Enzymaktivitäten gegen Abend und in

den frühen Nachtstunden ein Maximum erreichten (Edmunds et al. 1974).

Reinberg et al. (1974) untersuchten den circadianen Rhythmus von Cortisol, Insulin und Glukagon. Cagnoni et al. (1974) befaßten sich mit Magenfunktion und Duodenalulcera und Zusammenhängen mit abnormer gastrointestinaler Enzymsekretion. Periodische Abhängigkeiten sahen Meyer et al. (1974) bei Arbeiten mit Elektrolyten, Hormonen und Blutdruckverschiebungen.

Allen oben genannten Autoren fielen Biorhythmien verschiedener Periodendauern während ihrer experimentellen Untersuchungen auf.

Periodische Schwankungen der Neuromodulatoren wurden während einiger Abschnitte des Schlafes festgestellt (Jouvet 1965, 1969 und 1972; Morgane et al. 1974, u.a.). Die Schwankungen der cerebralen Noradrenalin- (es bestehen Zusammenhänge mit dem REM-Schlaf) und Serotonin-Konzentration (synchronisierter Schlaf) waren jeweils mit dem entsprechenden Anteil des desynchronisierten bzw. des traumlosen Schlafes gekoppelt. Dies veranlaßte Jouvet (1969, 1972) zur Hypothese einer neuartigen Schlaftheorie, auf die wir hier nicht näher eingehen können.

Der Chronobiochemie nahe verwandt ist die Chronopharmakologie. Friedman (1974) führte einen Tierversuch mit Mäusen durch, wobei er unterschiedliche Dosen von Phenobarbital verabreichte. Bei künstlicher Beleuchtung konnte durch die Medikation kaum Schlaf induziert werden. Nair et al. (1974) fanden einen circadianen Rhythmus für Effekte vieler Pharmaka, worunter einige zentral wirksame genannt seien: Äthanol, Reserpin, Chlordiazepoxid, Phenobarbital, Pentobarbital, Hexobarbital, Halothan u.v.a. Dasselbe Autorenteam fand ein Maximum der Aktivität der Hexobarbital-Oxidase gegen 14:00 Uhr. In einem weiteren Tierexperiment zeigte Poirel (1974), daß die Krampfbereitschaft des Gehirns zwischen 16:00 und 20:00 Uhr am

höchsten sei. In diesem Zeitraum ist demzufolge bei Gabe eines konvulsiv wirksamen Pharmakons ein Krampfanfall eher möglich als bei nicht herabgesetzter Krampfschwelle.

Jovanovic (1978a und b) konnte morgens mit doppelten therapeutischen Dosen von Phenobarbital-Natrium, Diazepam und Nitrazepam keine signifikante Schläfrigkeit oder Schlafsymptome bei gesunden Probanden beobachten, während schon eine Halbierung der Dosen der genannten Substanzen am Abend in allen Fällen Schlaf induzierte und entsprechend beeinflußte. Selbst nach einer durchwachten Nacht könnten Hypnotika morgens keinen ähnlichen Effekt wie am Abend erzielen.

Schon dieser kleine Auszug an Untersuchungsbefunden zeigt, daß Pharmaka abhängig von Tageszeit und auch Jahreszeit einen jeweils verschieden stark ausgeprägten Effekt erzielen (jährige und halbjährige Periodizitäten von Neuromodulatoren und neurohumoralen Stoffen).

Den folgenden Beitrag haben wir als weiteren bescheidenen und noch immer ganz am Anfang stehenden Schritt in Richtung der biorhythmischen Erforschung der Effekte von schlafinduzierenden Substanzen, speziell dem des Melperons, aufgefaßt.

II. SCHLAF UND ZENTRALNERVÖS WIRKSAME PHARMAKA

Zum besseren Verständnis und aus Vollständigkeitsgründen der nachfolgenden Untersuchungen geben wir einen ganz kurzen Überblick über die Wirkung von Hypnotika, Tranquilizer und Neuroleptika auf das Schlafprofil und die ultradiane Schlafperiodik des Menschen.

Hartmann (1968 a) untersuchte das Schlafprofil beim Menschen unter

Wirkung von Pentobarbital, Chlordiazepoxid, einem neugefundenen Analogon des letzteren mit der Versuchsnummer RO-5-6901 und Amitryptilin. Der Autor wies eindringlich darauf hin, daß ein Großteil der zentralnervös wirkenden, in der Klinik eingesetzten Pharmaka die REM-Phasendauer teilweise drastisch vermindern sowie oft auch andere Schlafstadien verändern. Für seine Versuche wählte er junge, nicht schlafgestörte Erwachsene. Die Präparate verabreichte er 30 min vor dem Schlafengehen. Unter 100 mg Pentobarbital wurde die Traumdauer signifikant vermindert, während sich die Gesamtschlafzeit leicht verlängerte. Bei den Probanden, die 75 mg Amitryptilin erhielten, stieg die totale Schlafdauer geringfügig an; bezüglich der Traumzeit wurde ein Abfall von 60% - 70 % ermittelt, in einigen Fällen konnten schnelle Augenbewegungen überhaupt nicht mehr beobachtet werden. Die beiden anderen Tranquilizer vermehrten die Schlafdauer signifikant. Chlordiazepoxid verkürzte die Traumdauer nur minimal; unter der Gabe seines Analogons stimmten die entscheidenden Parameter mit denen der Kontrollgruppe überein.

In einer weiteren Arbeit stellte Hartmann (1968 b) diejenigen Präparate in einer Tabelle zusammen, welche Einfluß auf die Dauer des desynchronisierten Schlafes nehmen. Nur wenige Mittel setzten die Traumdauer nicht herab. Während zum Beispiel Reserpin die Traumdauer sogar erhöhte, veränderten einige Benzodiazepinderivate wie Chlordiazepoxid und Nitrazepam das REM-Stadium nicht. Auf Grund der durch viele Psychopharmaka induzierten Verkürzung der Traumphasen bezeichnete der Autor dieses Stadium als "fragile state". Er sah in einer Zunahme der REM-Dauer den Indikator für bessere Schlafqualität.

Auf dieselbe Problematik wies Oswald (1973) hin. Nach seinen Angaben sind die trizyklischen Antidepressiva Imipramin und Desipramin fähig, nach einmaliger Dosis von 75 mg den REM-Schlaf von rund 25 % pro Nacht bei einem gesunden Erwachsenen auf etwa 5 % zu senken. Chlor-

imipramin hob die Traumphasendauer auf. Langdauernde Applikation dieser Präparate ließ die REM-Dauer wieder ansteigen, ohne jedoch normale Durchschnittswerte zu erreichen.

Brezinova et al. (1973) veröffentlichten eine Studie über das Schlafverhalten von gesunden, jungen Erwachsenen unter trizyklischen Antidepressiva. Gab man eine Dosis von 75 mg, so wurde der REM-Schlaf unter Imipramin, Desipramin, Chlorimipramin und Doxepin verkürzt gefunden. Nach dem Absetzen dieser Präparate trat ein teilweise erheblicher REM-Rebound auf. Außerdem wurde unter all den oben genannten Substanzen die Häufigkeit der Stadienwechsel erhöht, was die Autoren im Sinne eines unruhigeren Schlafs interpretieren.

Auch die früheren Erhebungen von Zung (1969) stimmten mit diesen Ergebnissen überein. Nach der Gabe von 25 mg Desipramin bei gesunden erwachsenen Menschen zwischen 20 und 40 Jahren fand der Autor das Traumstadium verkürzt, den Tiefschlaf dagegen verlängert. Insgesamt ergab sich ein unregelmäßigerer Schlafablauf.

In einer Arbeit untersuchten Borenstein et al. (1974) die Einflüsse auf das Schlafverhalten unter Benzodiazepinderivaten und Barbituraten mit Hilfe des menschlichen Schlaf-EEG. Unter einer einmaligen Dosis von Lorazepam (2 mg oral), Nitrazepam (5 mg oral) oder Pentobarbital (100 mg oral) wurde die REM-Dauer zwischen 4 % beim ersten und 8,8 % beim letzten Präparat verkürzt. Gab man diese Pharmaka über einen längeren Zeitraum, so wurde eine Reduktion des REM-Schlafes um etwa 3 % - 4 % zusätzlich auch unter Diazepam (10 mg oral) festgestellt, welches bei der einmaligen Dosis den REM-Schlaf kaum verändert hatte.

Jovanovic et al. (1971) verglichen Vigilanz und Schlaf bei gesunden und depressiven Menschen unter Wirkung des tetrazyklischen Antidepressivums Maprotilin. Während des Doppelblindversuchs wurde zusätzlich Maprotilin Imipramin gegenübergestellt. Die Präparate verabreichte man von der vierten bis einschließlich der achten Nacht

dreimal täglich in einer Dosis von je 50 mg. Das Experiment dauerte zweimal 10 Nächte; dabei wurde in der zweiten Periode jenes Präparat gegeben, das die betreffende Gruppe noch nicht erhalten hatte. Die tetrazyklische Substanz bewirkte bei Gesunden eine signifikante Abnahme des Wachseins. Mittlerer und tiefer Schlaf blieben fast unverändert, während der desynchronisierte Schlaf sich etwas verkürzte. Unter Imipramin zeigte sich eine beträchtliche Reduktion der Traumphasendauer; ebenso nahm der Tiefschlaf ab, der leichte Schlaf zu. Gab man Maprotilin den depressiven Patienten, so nahm ihre REM-Phase, die vor der Behandlung enorm kurz war, bis fast zur Norm zu. Unter Imipramin erfolgte eine stärkere Suppression dieses Stadiums. Sämtliche Latenzzeiten verkürzten sich unter Maprotilin, verlängerten sich jedoch nach Imipramin.

Bei Probanden mit Ein- und Durchschlafstörungen testete derselbe Autor (Jovanovic 1974 c) eine Kombination aus Meprobamat und Azeprometazin. Er fand unter Verabreichung einer Tablette neben der Herabsetzung des Wachseins eine Zunahme der Tiefschlafdauer und auch des paradoxen Schlafes.

In einer anderen Arbeit stellte Jovanovic (1974 a) ein Schema auf, in dem verschiedene psychotrope Präparate nach Kriterien wie Dauer des REM-Schlafes, Prozentsatz der Beta-Wellen, Latenzzeit bis zur ersten Traumphase etc. eingeordnet wurden.

Auch Neuroleptika wurden in Bezug auf Veränderung des Schlafprofils geprüft. Hartmann et al. (1973) berichteten über die Auswirkung des Phenothiazinderivates Chlorpromazin auf die Schlafperiodik bei normal schlafenden Versuchspersonen (Vpn) (siehe auch Freemon 1972). Während Toyoda (1964) bei gesunden Vpn eine Verlängerung der REM-Dauer unter diesem Präparat feststellte, fanden Feinberg et al. (1969) bei Schizophrenen die Traumdauer herabgesetzt. Hartmann et al. (1973 a) beobachteten bei ihrer Untersuchung mit 10 gesunden Vpn unter 50 mg Chlorpromazin keine Veränderung des Traumschlafes und be-

stätigten hiermit die Ergebnisse von Lester et al. (1966).

Kupfer et al. (1971) fanden, daß bei Patienten mit Schlafstörungen das Schlafmuster von der Höhe der Dosis Chlorpromazin (sie gaben 100 - 300 mg/Tag) ebenso abhängt wie vom Zeitpunkt der Darreichung. Bei der Abendgabe verlängerte sich die absolute REM-Dauer, der Prozentsatz blieb jedoch der gleiche, da auch die totale Schlafzeit unter Chlorpromazin anwuchs.

Risberg et al. (1973) untersuchten den Traumschlaf unter kleinen Dosen von Laevomepromazin an jungen, weiblichen Freiwilligen ohne Schlafstörungen. Dieses trizyklische Neuroleptikum aus der Phenothiazingruppe mit aliphatischer Seitenkette ist eng verwandt mit Chlorpromazin. Das Präparat zeigte keine Suppression des REM-Schlafes; unter der kleinsten Dosis (2.5 mg) wurde die Dauer des Traumschlafes sogar signifikant angehoben. Die REM-Latenzzeit veränderte sich weder unter dieser Dosis noch unter 7.5 mg oder 22.5 mg nennenswert. Gab man den Probanden die höchste Dosis, so klagten sie während des gesamten nächsten Tages über lästige Schläfrigkeit. Insgesamt fehlten die charakteristischen Veränderungen im Schlafmuster, wie sie von den oben genannten Autoren unter der Therapie mit Antidepressiva oder Tranquilizer beobachtet wurden.

In einer weiteren Arbeit über Veränderung des Schlafprofils erhoben Itil et al. (1974) folgenden Befund:

Elf gesunde Freiwillige erhielten eine einzige Dosis von 35 mg Chlorpromazin, welche die Latenzzeit bis zum Einschlafen verkürzte und den leichten Schlaf zugunsten des Tiefschlafs verminderte. Die REM-Aktivität fanden die Untersucher signifikant vermehrt. Gab man Schizophrenen 10 mg dieser Substanz, so wurden keinerlei Veränderungen registriert; unter 60 mg wechselte die maximale Schlaftiefe von den frühen Stunden des Schlafes in die Morgenstunden. Die Stadien A, B, D und E wurden signifikant verkürzt, während sich die Dauer des Stadiums C verlängerte. Bei der Verabreichung von Phenothiazinen mit Piperazinyl-

Seitenkette (10 mg Butaperazin und 10 mg Stelazin) wurden die Tiefschlafstadien vermindert, indem die Patienten mehr Zeit im Stadium des leichten Schlafes verbrachten.

Itil et al. (1970) untersuchten auch Probanden über einen längeren Zeitraum. Unter der Gabe von 10 mg Haloperidol (Butyrophenonderivat) an zehn chronisch schizophrene Patienten wurden die Stadien A und B signifikant verlängert. Alle anderen Stadien des orthodoxen Schlafes fanden sich verkürzt, die Zeiten des mitteltiefen und des tiefen Schlafes verminderten sich beträchtlich. Verabreichte man 15 mg an denselben Personenkreis, so verlängerte sich zusätzlich die Dauer des Wachseins. Die Stadien B und C wurden dieses Mal signifikant verkürzt. Bezüglich des paradoxen Schlafes erhielten die Verfasser folgende Ergebnisse: unter 10 mg des Butyrophenons blieb die Zahl der REM-Zyklen fast gleich; die gesamte REM-Dauer stieg mäßig an, noch etwas stärker die "REM-Singles" (einzelne Augenbewegungen). Die "REM-Bursts" (mehrere plötzliche Entladungen) vermehrten sich signifikant. Die Resultate unter der Verabreichung von 15 mg Haloperidol an die gleichen Vpn veränderten sich grundlegend: die Anzahl der REM-Zyklen erfuhr eine signifikante, die gesamte REM-Dauer eine mäßige Verminderung. Um statistische Differenzen verändert waren unter dieses Dosis die "REM-Singles", während die "REM-Bursts" sich sogar leicht verminderten.

Nach der Auswertung der Ergebnisse bezüglich Haloperidol, Thioridazin und anderen Neuroleptika vertraten die Autoren die Überzeugung, daß die REM-Aktivität im allgemeinen durch Neuroleptika eine Erhöhung erführe, die oft sogar statistische Unterschiede erreiche, andererseits die REM-Dauer sowohl positiv als auch negativ beeinflußt werden könne.

Der schon oben angeführte Autor Hartmann (1973 und 1974) untersuchte den Einfluß von Neuroleptika speziell auf das REM-Stadium. Mehrere Wissenschaftler werden angeführt, welche feststellten, daß sich der

desynchronisierte Schlaf bei gesunden Personen kaum ändere, während höhere Dosen (z.B. Chlorpromazin 100 mg täglich) die Traumdauer verkürzten. Nach seinen Angaben ist eine Zunahme des paradoxen Schlafes bisher nur für wenige Psychopharmaka (z.B. Reserpin) gesichert.

III. ÜBER DIE EIGENSCHAFTEN VON MELPERON

1. Chemische Daten

Die chemische Formel der Prüfsubstanz dieser Arbeit lautet:

4'-Fluor-4-(4-methyl-piperidino) - butyrophenonhydrochlorid.

Das Präparat erhielt vor einigen Jahren den internationalen Freinamen (INN) Melperon.

Die Summenformel wird mit $C_{16}H_{22}FNO.HCL$ angegeben; das Molekulargewicht beträgt 299.82. Der Wirkstoff soll farblose, nicht hygroskopische Kristalle vom Schmelzpunkt 209 - 122° C bilden, die in Lösungsmitteln wie Wasser, Äthanol und Chloroform gut löslich wären (Jüntgen 1977). Diese Substanz wurde als Neuroleptikum angesehen und gehört zur Gruppe der Butyrophenonderivate (siehe Janssen 1967), deren Hauptvertreter Haloperidol ist (siehe unten).

2. Bisherige Untersuchungsergebnisse

Melperon soll nach den bisherigen Erkenntnissen eine hypnogene, psychomotorisch beruhigende und antipsychotische Wirkung besitzen. Letztere wird erst wie bei anderen Butyrophenonen in hohen Dosen erzielt. Das Wirkungsprofil ähnele dem vieler Neuroleptika aus der Phenothiazin- und Thioxanthengruppe, wie z.B. Chlorpromazin und

Thioridazin bzw. Chlorprothixen.

Bei tierexperimentellen Untersuchungen (Kretzschmar et al. 1975) fiel ein ausgeprägter sedativer und muskelrelaxierender Effekt auf. Diese Wirkungen wurden im Tierversuch als motilitätsdämpfende, narkosepotenzierende und arousal-hemmende Eigenschaften nachgewiesen.

Die typischen Effekte der Neuroleptika, wie Apomorphin-Antagonismus und Amphetamin-Stereotypien sowie die Hemmung bedingter Reflexe wurden unter Melperon stark in den Hintergrund gedrängt. Die Spontanaktivität der Maus maßen die Untersucher am Laufrad (auch im Klettertest), wobei sie sich unter Haloperidol deutlich stärker verminderte. Ebenso führte es zur erhöhten Hemmung konditionierter Reflexe, welche an der bedingten Fluchtreaktion der Ratte gemessen wurden. Die durch Amphetamin und Apomorphin ausgelösten Stereotypien schwächten sich unter Haloperidolgabe deutlich wirkungsvoller ab als unter Melperon.

Die tierexperimentelle Testung klassifizierte Melperon eher als schwächer wirksames trizyklisches Neuroleptikum, da die Aktivitäts- und Vigilanzverminderung im Vordergrund stehe. Denn unter den trizyklischen Neuroleptika finde man überwiegend psychomotorisch beruhigende Präparate, während Butyrophenonderivate stärker antipsychotisch und weniger sedierend wirkten.

Die gleiche Forschungsgruppe prüfte außerdem das Schlaf-Wachverhalten an Ratten unter Melperon. Nach der Verabreichung von 10 mg/kg wurde der Anteil der Wachphase signifikant vermindert. Diese Dosis führte zu einer Zunahme des orthodoxen Schlafes; der REM-Anteil wurde leicht reduziert. Unter der höheren Dosis von 21.5 mg/kg verkürzte sich die paradoxe Schlafdauer weiter. Bei Chlorpromazin registrierten Kretzschmar et al. dieselben Veränderungen schon bei weit geringeren Dosen (2,15 bzw. 4.64 mg/kg). Die Zunahme des traumlosen Schlafes unter Melperon bei leichter Abnahme des Traumphasenanteils wurde jedoch vom angeführten Forscherteam nur während der ersten Hälfte

des acht Stunden umfassenden Experiments festgestellt. In der Folgezeit des Schlafes ließ sich unter der kleineren Dosis ein geringer REM-Rebound feststellen. Als Vergleichssubstanz verwendete man Chlorpromazin, welches die REM-Phase während der ganzen Nacht unabhängig von der bis dahin geschlafenen Zeit signifikant verminderte. Unter Thioridazin fand das Forscherteam erst bei 21.5 mg/kg eine signifikante Verminderung der Wachphasen und Zunahme des orthodoxen Schlafes. Bereits bei 10 mg/kg zeigte sich unter diesem Präparat eine signifikante REM-Depression. Untersuchungen des Spontan- EEG des sensomotorischen Kortex nach Verabreichung von Melperon ergaben schon bei einer Dosis zwischen 0.12 und 0.46 mg/kg i.v. bei Kaninchen Veränderungen, die einem Spontanschlaf entsprachen. Das Butyrophenon verlegte die dominante Frequenz vom Theta- in den Delta-Wellenbereich. Unter Thioridazin waren die Ergebnisse ähnlich; dagegen bewirkte Chlorpromazin nur eine leichte Zunahme der Delta-Wellen.

Kretzschmar et al. zogen aus den hier dargelegten Ergebnissen den Schluß, daß die Eigenschaften von Melperon nahezu denen der Vergleichsneuroleptika entsprächen , jedoch fiele insgesamt eine kürzere Wirkungsdauer auf.

Die vegetativen Reaktionen träten bei Melperon in den Hintergrund. Die Substanz besitze nur geringe antiadrenerge und anticholinerge Wirkung, wie ein Versuch an isolierten Organen bewies, der antihistamine Effekt sei insgesamt noch schwächer ausgeprägt (Christensen et al. 1965; siehe auch Vangtorp et al. 1968).

Das Butyrophenonderivat werde schnell und nahezu vollständig resorbiert. Die Halbwertszeit im menschlichen Plasma betrage ungefähr drei Stunden; ausgeschieden würden fast nur inaktive Metaboliten.

Ambrozi et al. (1969) versuchten mit objektiven Methoden die Substanz Melperon an gesunden Vpn zu klassifizieren. Mit Hilfe verschiedener Apparaturen wurden folgende Parameter geprüft:

a) motorische Intention und Antrieb; die Untersucher konnten feststellen, daß nach 25 mg Melperon i.m. der motorische Antrieb für die Dauer von 3 bis 6 Stunden um nahezu die Hälfte herabgesetzt wurde.

b) affektive Reaktionsfähigkeit; bei 15 Vpn konnte eine Dämpfung der affektiven Reagibilität nachgewiesen werden.

c) Flimmerverschmelzungsfrequenz; die zentrale Erregungslage wurde nach 25 mg Melperon gedämpft.

d) Veränderung der bioelektrischen Hirntätigkeit; gaben die Untersucher 40 mg Melperon i.m., so fanden sie die Alpha-Wellen im EEG langsamer und höher, was als allgemeine Entspannung und Abkehr von der Außenwelt gedeutet wurde. Zusätzlich untersuchten sie unter derselben Dosierung bei zehn Patienten den Alpha-Blockierungseffekt. Die Autoren konnten zeigen, daß die "arousal reaction" nach Melperon sogar deutlicher zutage trat. Die Bewußtseinsvigilität wurde also in niedriger Dosierung überhaupt nicht beeinflußt.

Außerdem setzten die gleichen Verfasser Melperon bei 40 Personen mit deliranter Verwirrtheit und motorischer Unruhe ein. Bei allen ergab sich ausreichende Sedierung unter 50 - 100 mg Melperon i.m., und ein guter Schlaf stellte sich ein, sodaß man nach kurzer Zeit auf orale Medikation umstellen konnte. Die Patienten sollen über ein morgendliches Hangover nicht geklagt haben. Auch nach monatelanger Verabreichung seien keine extrapyramidalen Nebenwirkungen aufgetreten. Die Nebenwirkungen blieben auf eine störende Mundtrockenheit und eine leichte Müdigkeit beschränkt.

Franzen et al. (1974) stellten unter Melperon (50 - 400 mg oral/Tag) eine Abnahme der Anfallshäufigkeit bei Epileptikern fest. Sie konnten die Resultate, die Christensen et al. (1965) bei Tierexperimenten erhalten hatten, am Menschen bestätigen. Deutlicher als unter Haloperidol

wurde die Krampfschwelle unter Melperon erhöht.

Andere Neuroleptika, wie viele Phenothiazinderivate, erhöhten jedoch eher die Krampfbereitschaft (Benkert et al. 1974).

Groß et al. (1970) verabreichten Melperon bei 110 Patienten mit endogenen Psychosen zwischen 100 und 400 mg pro Tag. Bei Dosen über 300 mg fiel eine höhere Rate von Nebenwirkungen auf. Es handelte sich meist um Schläfrigkeit, Müdigkeit und extrapyramidale Dyskinesien. Die orale Anwendung erwies sich als die geeignetste. Beide Verfasser unterstrichen, daß Melperon in gut verträglichen Dosen nur einen geringen schlafinduzierenden Effekt hätte, jedoch würden begleitende Schlafstörungen günstig beeinflußt. Vor allem produktive Symptome wie Halluzinationen und Wahnideen sprächen gut auf dieses Butyrophenonderivat an.

Simmelsgaard et al. (1967) stellten bei ihren Untersuchungen an Patienten mit Alterspsychosen eine geringere Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Melperon im Vergleich zu anderen Neuroleptika fest. Ansonsten ergab die Gegenüberstellung von Promazin und Melperon keine nennenswerten Unterschiede.

Auch Kirkegaard et al. (1974) fanden bei Langzeitbehandlung bis zu acht Jahren keine ernsthaften Nebenwirkungen durch dieses Butyrophenonderivat ausgelöst.

Walcher (1970) testete das Präparat an 105 Patienten mit vorwiegend agitiert verworrener psychotischer Symptomatik. Die Dosierung lag durchschnittlich zwischen 150 und 300 mg täglich. Neben einem psychomotorisch dämpfenden Effekt bescheinigte er Melperon eine ausgeprägte schlafanstoßende Wirkung (in Übereinstimmung mit Ambrozi et al.), welche stärker sei als die anderer bekannter Butyrophenonderivate. Trotz dieser intensiv schlafinduzierenden Wirkung sei der antipsychotische Effekt nicht schwächer als der von Haloperidol. Bei chronisch schizophrenen Prozessen wirke das Präparat vor allem erregungs-

dämpfend und vermindere emotionelle Spannungszustände. Der Antrieb würde weniger gehemmt als z.B. unter Methylperidol; auch epileptiforme psychopathologische Störungen könnten durch Melperon günstig beeinflußt werden.

Der Autor ordnete Melperon zwischen den Breitband- und Langzeitneuroleptika ein; eine Ähnlichkeit mit Haloperidol sei unverkennbar.

Risberg et al. (1975) untersuchten in einer Doppelblindstudie Schlafverhalten und Schlafperiodik von acht gesunden Freiwilligen beiderlei Geschlechts unter Melperon. Sie führten polygraphische Ableitungen von EEG, EOG, EMG und ECG in zwei Serien von je 10 Nächten durch. In der ersten Serie verabreichten sie 10 mg, in der zweiten 50 mg der Substanz. Zwischen beiden Serien befand sich ein Intervall von 14 Tagen, um eine mögliche Kumulation auszuschließen. In der fünften, sechsten und siebten Nacht wurde Verum, in den anderen Nächten Placebo jeweils 30 Minuten vor dem Schlafengehen gegeben.

Schlafverschiebungen größeren Ausmaßes innerhalb bestimmter Schlafstadien trat unter keiner der beiden Dosierung auf. In der 10 mg-Serie erhöhte sich der Prozentsatz der REM-Phasendauer nicht nennenswert. Die Latenzzeit bis zum Auftreten der ersten Traumphase reduzierte sich um etwa 11.5 min. Während sich die Gesamtschlafzeit unter Verum nicht veränderte, ergab sich eine Zunahme der Latenzzeit bis zum Erreichen der ersten Schlaftiefe, die statistisch gesichert werden konnte. Die Häufigkeit des Erwachens während der Nacht nahm signifikant ab, die Dauer des Wachseins verringerte sich, jedoch wurde bei diesem Parameter Signifikanz nicht erreicht.

Unter 50 mg Melperon stieg die REM-Dauer ebenfalls nur geringfügig an; alle anderen Schlafstadien veränderten sich nicht nennenswert. Signifikant verminderte sich die Latenzzeit bis zum Erreichen der ersten Traumphase; die Zahl der Traumperioden stieg an, die REM-Intensität fiel signifikant ab.

Während in den drei Nächten nach Verabreichung von 10 mg die Prozentsätze der Stadien III und IV sich signifikant verkürzten, fiel in der zweiten Versuchsserie (8. - 10. Nacht) die Dauer des Traumstadiums um einen statistischen Wert.

Im Vergleich zu oben angeführten Ergebnissen über Psychopharmakoneinwirkung auf das Schlafmuster des Menschen fanden diese Autoren unter Melperon also nur geringe Veränderungen, speziell im Stadium des paradoxen Schlafes. Nach dem Absetzen des Butyrophenons wurden keine "barbituratähnlichen" Entziehungserscheinungen, wie z.B. ein REM-Rebound, festgestellt. Insgesamt stuften sie das Präparat als gut verträglich mit geringen Nebenwirkungen ein.

Dies geht auch aus einer Untersuchung von Rhode (1975) hervor, der Melperon mit Haloperidol, Chlorpromazin und Promazin bezüglich ihrer Nebenwirkungen verglich. Der Autor untersuchte 55 Patienten, denen man Melperon (30 - 400 mg/Tag) verabreicht hatte. Dabei sollen lediglich vier Menschen über eine wenig ausgeprägte Mundtrockenheit geklagt haben. In fünf Fällen fand sich eine fragliche Hyperaktivität. Insgesamt habe Melperon weitaus am günstigsten abgeschnitten.

Aus allen bisher geschilderten Untersuchungen gingen einige Eigenschaften des Präparates Melperon hervor, die für uns Anlaß genug waren, die Substanz mittels polygraphischer Registrierungen des Schlafs bei schlafgestörten Menschen unter Berücksichtigung der Darreichungszeit bzw. der Jahreszeiten zu überprüfen. Die Umgestaltung des Schlafprofils - im neurophysiologischen Sinne - stand bei unseren Untersuchungen im Mittelpunkt des Problems.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. METHODIK

1. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Umgestaltung der erfaßbaren neurophysiologischen Parameter des Schlafprofils und der ultradianen Schlafperiodik bei mittelgradig schlafgestörten Probanden unter Wirkung des Butyrophenonderivates Melperon; dabei werden die Einflüsse der Jahreszeiten besonders berücksichtigt. Dieser erste Teil der Gesamtstudie befaßt sich mit den Untersuchungen im Frühling, d.h. in den Monaten April und Mai, während die Fortsetzung im Sommer, d.h. im Juli und August, durchgeführt wurde. Polygraphisch gewonnene Registrierkurven dienen als Grundlage zur Feststellung von Schlafveränderungen, welche durch die Substanz nach oraler Gabe oder nach deren Absetzen zu jener Jahreszeit aufgetreten sein könnten.

2. Schlafparameter generell

Das Schlafprofil setzt sich aus verschiedenen neurophysiologischen Parametern zusammen, die unseren polygraphischen Registrierungen zu entnehmen sind (siehe unten).

Unter Berücksichtigung der bioelektrischen Signale im EEG, EOG, EMG und EKG wird das Schema der Schlaftiefe gestaltet. Dabei steht an erster Stelle das EEG.

a) Das Elektroenzephalogramm (EEG) wurde systematisch zuerst von Loomis et al. (1937) zu Schlafuntersuchungen herangezogen. Die in der Nacht auftretenden Hirnstromkurven wurden von den Autoren in fünf Stadien, die mit der zunehmenden Schlaftiefe korrelieren, eingeteilt:

A-Alpha: Serien von verschieden langen Alpha-Rhythmen werden im EEG beschrieben. Unter den geschlossenen Augenlidern bewegen sich eventuell die Augenbulbi mit langsamer Geschwindigkeit.

B-Niedervoltage: Ein glattes Niederspannungs-EEG ohne Alpha-Muster sowie nur geringen Spannungsschwankungen beherrscht das Hirnstrombild. Die Wellenfrequenz ist gegenüber Stadium A geringgradig vermindert.

C-Spindeln: Das mäßig schwankende Wellenbild ist von 14/sec-Spindeln durchbrochen.

D-Spindeln und "randoms" (heute als schnelle Delta-Wellen bezeichnet (2-3/sec)): Die Spindeln aus dem C-Stadium bleiben erhalten, dazwischen mischen sich kleine Delta-Wellen.

E-"randoms": Spindeln fallen nicht mehr so deutlich im Wellenbild auf. Die Delta-Wellen zeigen sich als regelmäßige und unregelmäßige Serien von langsamen, großen Potentialschwankungen mit einer durchschnittlichen Frequenz von 0.5 -1.2/sec.

Diese Forschergruppe ordnete den Traumschlaf dem Stadium B zu, da Schläfer, die aus diesem Stadium erwachten, in zwei Fällen spontan über Träume berichteten.

Dement et al. (1957) teilten nach Entwicklung der Elektrookulographie (EOG) das oben genannte Schema in folgende Stufen ein:

Stadium I: In diesem Stadium sahen die Autoren alle EEG-Variationen, die vom Wachsein bis zum Auftreten von Spindeln durchlaufen werden. Neben relativ schnellen Wellen findet sich eine Niedervoltage.

Stadium II: Deutlich ausgeprägtes Spindelmuster mit zusätzlichem Auftreten langsamerer Aktivität mit vorwiegend 3-6/sec-Wellen.

Stadium III: Vereinzelte hochgespannte schnelle Delta-Wellen.

Stadium IV: Langsame Wellen mit Frequenzen bis zu 2/sec von hoher Amplitude.

Stadium V (wird auch als stage REM bezeichnet): Auftreten von raschen Augenbewegungen (Rapid Eye Movements = REM, daher REM-Phasen) zusammen mit dem EEG-Muster des ersten Stadiums.

Das Wachstadium wurde als "0-Stadium" bezeichnet.

Vergleicht man die Schemata der beiden Autorengruppen, so entspricht Nummer I dem A- und B-Stadium nach Loomis, die Stadien II, III und IV stimmen mit dem C- bzw. D- und E-Stadium überein. Mit V (oder stage REM) bezeichneten Dement et al. die Traumphasen, wie oben ausgeführt wurde.

Das Schema von Loomis et al. wurde von Jovanovic (1971) erweitert, jedoch nur zu analytischen Zwecken. Im klinischen Bereich läßt sich diese Erweiterung nicht einführen.

Die heute gebräuchliche Einteilung gliedert die möglichen Schlaftiefen in fünf Grundstadien A bis E und das REM-Stadium.

b) Vom phänomenologisch-topographischen Aspekt kann man den ganzen Schlafverlauf während einer Nacht im Detail wie folgt charakterisieren:

Spätestens 20 Minuten (min) nach dem Zu-Bett-Gehen sollte der gesunde Mensch eingeschlafen sein, oft dauert es nur wenige Minuten. Diese Dauer des Wachseins sowie die gesamte Zeit des Wachliegens innerhalb einer Nacht wird in der Literatur (Dement et al. 1957, Jovanovic 1971) übereinstimmend als Stadium W bezeichnet. Nach einer individuell differenten Zeit begibt sich der Organismus in die nächsttiefere Stufe des Einschlafens, dem Stadium A. Dieses Übergangsstadium wird auch als Ermüdungs- oder Schläfrigkeitsstadium bezeichnet. Im elektroenzephalographischen Wellenbild treten spärliche bis gut ausgeprägte kleinere Alpha-Wellen auf, die nach Anwendung von Reizen mäßig bis gut blockiert werden. Anschließend folgt das Stadium B, das sogenannte Einschlafstadium; im Kurvenbild finden sich Theta-Wellen mittlerer Frequenz und Amplitudenhöhe mit eingestreuten, hauptsächlich parietal registrierten Vertexzacken (scharfe Wellen mit einem ausgesprochenen Amplitudenmaximum im präzentralen parasagitalen Bereich). Dieses Stadium des leichtesten Schlafes wird nach einigen Minuten vom Stadium C, dem leichten Schlaf, abgelöst. Während jetzt die Alpha-Wellen verschwinden, bestimmen größere Theta-Wellen das Kurvenbild; außerdem zeigt das EEG charakteristische Serien von regelmäßigen 14 - 15/sec-Wellen, die als Beta-Spindeln bezeichnet werden, vorwiegend präzentral und parietal lokalisiert. Wiederum nach einer gewissen Zeit folgt das Stadium des mittleren Schlafes. In diesem Stadium D registriert man großenteils unregelmäßige, kleine 2 - 3/sec-Delta-Wellen, die im Frontalbereich eine geringgradig höhere Frequenz zeigen. Etwas später durchschreitet der Schläfer das Tiefschlafstadium E. Das Kurvenbild besteht fast ausschließlich aus trägen und enorm hohen Delta-Wellen (Frequenz 0.5 - 1.2/sec). Des öfteren wird die Delta-Aktivität von flachen Theta- und kleinen Alpha-Wellen überlagert. Dieses Stadium E wird im Durchschnitt 35 - 40 min nach Zu-Bett-Gehen erreicht. Der Weg vom Wachsein über die einzelnen Stadien wird als Schlafvertiefung, der umgekehrte

Weg als Schlafverflachung bezeichnet. Beim abendlichen Einschlafprozeß werden normalerweise der Reihe nach sämtliche Schlafstadien durchlaufen, jedoch ist auch ein Überspringen einzelner Schlafstadien möglich, ebenso wie eine darauffolgende neuerliche Schlafverflachung. Nach der Vertiefungsphase folgt eine Verflachungsphase, die auch zum Aufwachen führen kann (dann Aufwachphase genannt).

c) Vom phänomenologisch-chronologischen Standpunkt aus gerät der Schläfer physiologischerweise rund 90 - 120 min nach dem Einschlafen in die erste Traumphase (T_1). Während des Traumstadiums (T) fanden Dement et al. (1957) ein ziemlich flaches unregelmäßiges EEG, in das auch Wellen mit rascherer Aktivität eingelagert sind. Das elektroenzephalographische Bild ähnelt dem des B-Stadiums und hält im Durchschnitt etwa 20 min an; die Weckschwelle ist jetzt deutlich erhöht. Diese Dissoziation zwischen einem "besonders tiefen Schlaf" und dem unregelmäßigen, also desynchronisierten EEG, brachte Jouvet (1965) in der Bezeichnung "paradoxaler Schlaf" zum Ausdruck. Der Besonderheit des Stadiums T, d.h. den horizontalen und vertikalen, unregelmäßigen, raschen Augenbewegungen mit Frequenzen von 0.5 - 1/sec (Rapid Eye Movements) kann man in hohem Prozentsatz die Trauminhalte zuordnen. Atmungs- und Herzfrequenz, Muskeltätigkeit etc. ändern sich während der Traumphasen.

Nach Jovanovic (1972) setzt sich eine ultradiane Periode P aus einer Phase des orthodoxen Schlafes und einer Phase des paradoxen Schlafes zusammen. Der beschriebene Vorgang Schlafvertiefung, Schlafverflachung und anschließende Traumphase dauert im Durchschnitt zwischen 90 und 120 min und wird vom gesunden Menschen drei- bis sechsmal in einer Nacht durchlaufen. Gegen Morgen nimmt der leichte Schlaf zu Ungunsten des Tiefschlafes immer mehr zu; die paradoxen Schlafphasen verlängern sich auf Kosten der orthodoxen Schlafzeit vom Abend bis zum Morgen hin.

3. Berücksichtigte Schlafparameter speziell

Im einzelnen haben wir folgende Parameter berücksichtigt:

a) Gesamtschlafdauer (GSD), das ist die Zeit vom Zu-Bett-Gehen am Abend bis zum morgendlichen endgültigen Aufstehen (die Zeit des Im-Bett-Liegens einschließlich aller Wachzeiten);

b) Relative Schlafdauer (RSD), d.h. die Gesamtschlafdauer abzüglich aller Wachzeiten (W) in einer Nacht;

c) Tatsächliche Schlafdauer (TSD), d.h. Gesamtschlafdauer abzüglich aller Wachzeiten sowie der Dauer des Stadiums A (TSD = GSD - (W + A));

d) Dauer der einzelnen Schlafstadien (STD) während einer ganzen Nacht;

e) Latenzzeiten (LZ), d.h. die Zeit, die bis zum Einschlafen, bis zum Erreichen der ersten Schlaftiefe oder der ersten Traumphase vom Schläfer benötigt wird;

f) Schlafstadiendauer (SDD) innerhalb der einzelnen Nachtdrittel. Ein solches Nachtdrittel betrug in unserem Versuch rund 162 min;

g) Dauer der einzelnen ultradianen Schlafperioden (P);

h) Dauer der einzelnen Schlafstadien (DP) innerhalb jeder einzelnen ultradianen Schlafperiode;

i) Häufigkeit des nächtlichen Erwachens (NE);

j) Dauer des Wachseins nach nächtlichem Erwachen (DNE);

k) Häufigkeit der Stadienwechsel (STW), d.h. die Anzahl der Übergänge von Stadium zu Stadium. Die Richtung des Stadienüberganges, also Schlafvertiefung (SVT) oder Schlafverflachung (SVF) wird jeweils gesondert erwähnt.

Die einzelnen Werte werden immer in Minuten, wo es zur Verdeutlichung nötig erscheint zusätzlich in Prozentsätzen angegeben.

4. Versuchsanordnung und Untersuchungsgut

Das Experiment umfaßte zehn schlafgestörte (Kriterien siehe unten) Versuchspersonen (Vpn) beiderlei Geschlechts (acht Männer und zwei Frauen) im Alter von 20 bis 54 Jahren (Mittel 36.5 Jahre). In der zweiten Hälfte des Versuchs schieden zwei männliche Versuchspersonen im Alter von 35 Jahren aus technischen Gründen von der weiteren Untersuchung aus, sodaß diese durch andere Probanden des gleichen Alters ersetzt werden mußten. Auf diese Weise kamen polygraphische Registrierungen von zehn Schläfern zur Auswertung.

Anamnestisch konnte vor Versuchsbeginn - unter Berücksichtigung der beim Projektleiter vorliegenden Daten - herausgefunden werden, daß alle für diese Untersuchung in Frage kommenden Probanden unter mittelgradig ausgeprägten Schlafstörungen litten, die sowohl als Einschlaf- als auch Durchschlafstörungen geschildert wurden.

Folgende Aufstellung soll Auskunft über die zu erfüllenden Einschlußkriterien geben:

a) Einschlafzeit länger als 30 min und kürzer als 60 min;

b) Tatsächliche Schlafdauer kürzer als 7, aber länger als 5 Stunden;

c) Aufwachen pro Nacht kommt mehr als dreimal, aber weniger als fünfmal vor;

d) Alter zwischen 20 und 55 Jahren;

e) Gewicht zwischen 55 und 75 kg;

f) In der Angstskala nach Taylor durften nicht mehr als 24 Punkte erreicht sein; in der Anxiety Rating Scale nach Hamilton durften an keiner Stelle mehr als vier Striche der bis zu zehn Teilstrichen umfassenden Skala benannt sein.

Die Ausschlußkriterien sind in folgender Liste aufgezählt:

aa) Leberfunktionsstörungen

ab) Niereninsuffizienz

ac) Hämatologische Erkrankungen

ad) Hypertension (RR_s >180 mm Hg, RR_d >120 mm Hg)

ae) Diabetes mellitus

af) respiratorische Insuffizienz

ag) akute und chronische dekompensierte Herzinsuffizienz

ah) cardiale Arrhythmie

ai) Pulsfrequenz weniger als 50 und höher als 100/min unter Ruhebedingungen, wenn der Patient auf einem Stuhl sitzt

aj) EKG-Veränderungen

ak) bakterielle oder virale Infektionskrankheiten

al) organische Erkrankungen des Nervensystems

am) bekannte Psychosen, die einer anderen Behandlung bedürfen

an) pathologische Laborwerte (Abweichung um mehr als 10 % von den für das Labor entsprechenden Bestimmungen als Norm festgesetzten Werte)

ao) Gravidität

ap) Patienten, bei denen eins der folgenden Medikamente nicht mindestens eine Woche vor Versuchsbeginn abgesetzt werden konnte:

- psychotrope Substanzen und Sedativa
- starke Analgetika

aq) Patienten, deren Schlafstörungen durch Erkrankungen verursacht sind, bei denen bekannterweise Hypnotika unwirksam oder kontraindiziert sind

ar) Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Pharmaka

as) Alokoholismus

at) Drogenabhängigkeit

au) Myasthenia gravis

av) Patienten mit erheblichen Schmerzzuständen oder Husten, Nocturie oder anderen Zuständen, die mit dem Schlafverlauf interferieren

aw) alle anderen eventuellen, noch nicht genannten Hindernisse (siehe Einschlußkriterien unter f).

Alle Probanden der Frühlingsgruppe (Versuchsgruppe) wurden zwischen dem 20. April und dem 30. Mai 1976 untersucht. Zum Studium der jahreszeitlichen Einflüsse steht eine entsprechende Sommergruppe (gleiches Alter, gleiches Geschlecht etc.) als Vergleichsgruppe zur Verfügung, die sich dem Experiment zwischen dem 20. Juli und dem 30. August 1976 unterzog. Auch dort wurde die gleiche Substanz in gleicher Dosierung angewandt und die Probanden wurden unter den gleichen Bedingungen untersucht.

Den Probanden beider Gruppen war es während der gesamten Untersuchungsdauer nicht erlaubt, irgendwelche anderen pharmakologischen Substanzen einzunehmen; auch kleinste Mengen Alkohol fielen unter dieses Verbot. Somit waren alle anderen Wirkungseinflüsse weitgehend ausgeschlossen, nur unsere Testsubstanz konnte pharmakologische Wirkungen verursachen.

Die Vpn schliefen in einem eigens für solche Untersuchungen mit Ein- und Zweitbettzimmern ausgestatteten, wohnlich eingerichteten Schlaflaboratorium der Nerven- und Poliklinik der Universität Würzburg, Röntgenring 12. Die Probanden kamen jeden Abend gegen 21:00 Uhr und legten sich sodann in ihr Bett. Die anschließende Montage der Ableitelektroden (Jovanovic 1971) dauerte rund 45 bis 60 min. Während dieser Zeit füllten die Vpn Fragebögen aus, die über ihr Befinden während des Tages Auskunft geben sollten.

30 min vor dem Zeitpunkt, an dem das Licht gelöscht wurde, gab der Versuchsleiter (VL) die jeweilige Dosis der Testsubstanz oder des Placebos per os. Zwischen 22:00 und 22:30 Uhr wurde das Licht gelöscht und mit den Ableitungen begonnen. Der VL, der während der Nacht die Registriergeräte überwachte, befand sich in einem Nebenraum, der unmittelbar an die Schlafräume grenzte.

Auch wenn manche Vpn früher als zur vorgeschriebenen Zeit aufwachten, mußten sie trotzdem acht Stunden im Bett verbringen. Dies war zugleich die Mindestdauer der polygraphischen Ableitungen. War die Zeit ver-

gangen (06:30 bis 07:00 Uhr), so wurden die Schläfer geweckt; sie standen auf und gingen tagsüber ihrer Arbeit nach. Ambulant oder stationär war keiner der Probanden während des Versuchs in Behandlung.

Die Versuchsdauer erstreckte sich über eine Länge von 20 Tagen pro Gruppe. Der Einfachblindversuch wurde wie folgt durchgeführt:
In den ersten vier Untersuchungsnächten gaben wir den Probanden Placebo. In der Endabrechnung wurde die erste Nacht aufgrund des sogenannten "First-Night-Effect" (Mendels et al. 1967) verworfen. Nacht zwei bis vier bezeichneten wir in den späteren Auswertungen als erste Serie. In der fünften, sechsten und siebten Nacht wurden den Vpn 25 mg Melperon verabreicht. Diese kleinere Dosierung wurde zweite Serie genannt. Die dritte und vierte Serie, die wieder jeweils drei Nächte umfaßten, dienten den Rebounduntersuchungen bzw. Vergleichszwecken für die höhere Dosierung, die der VL in der 14., 15. und 16. Nacht in Form von 50 mg Melperon (fünfte Serie) verabreichte. Erneut der Untersuchung des Reboundeffektes diente die letzte Serie, die sich aus der 17., 18. und 19. Nacht zusammensetzte (sechste Serie). Keine Berücksichtigung fand die 20. Nacht aufgrund ihres Charakters als Übergangsnacht.

Insgesamt erhielten wir sechs Untersuchungsserien von Registriernächten, von denen jede einzelne drei aufeinander folgende Untersuchungsnächte umfaßte. In der zweiten und fünften Serie wurde die Testsubstanz in verschiedenen Dosen verabreicht. Das genaue Versuchsprogramm ist in Tabelle (Tab.) 1 aufgezeichnet.

Polygraphische Registrierungen wurden während aller Nächte vorgenommen.

Tab. 1: Versuchsprogramm für beide Gruppen

Untersuchungsnächte	Verabreichte Substanz	Serie
1	P	a
2	P	I
3	P	
4	P	
5	v	II
6	v	
7	v	
8	P	III
9	P	
10	P	
11	P	IV
12	P	
13	P	
14	V	V
15	V	
16	V	
17	P	VI
18	P	
19	P	
20	P	A

P = Placebo
v = Verum (kleinere Dosis - 25 mg)
V = Verum (größere Dosis - 50 mg)
a = Anpassungsnacht
A = Übergangsnacht

5. Registriertechnik

Die polygraphischen Ableitungen führte man für beide Gruppen mittels Registriergeräten der Firma HELLIGE und ALVAR durch, welche entweder mit acht oder zwölf Kanälen ausgestattet waren. Die Papierdurchlaufgeschwindigkeit betrug 7.5 mm/sec oder 10 mm/sec; zwecks der besseren Verdeutlichung wurde sie zu bestimmten Zeiten vom VL kurzzeitig erhöht.

Im einzelnen führten wir folgende Ableitungen durch:

a) Elektroenzephalogramm (EEG), über drei Kanäle von je einem frontalen, parietalen und okzipitalen Punkt.

b) Elektrookulogramm (EOG); abgeleitet wurden über zwei Kanäle sowohl die vertikalen als auch die horizontalen Augenbewegungen.

c) Elektromyogramm (EMG) über zwei Kanäle von beiden Unterarmen.

d) Elektrokardiogramm (EKG) über einen Kanal vom Präkordium.

Die Elektroden befestigten wir entweder mit Kollodium oder mittels Klebestreifen und doppelseitigen Kleberingen. Anschließend wurden alle Kabel über dem Kopf der Vpn in einem Bündel zusammengefaßt, sodaß sie Bewegungsfreiheit und Bequemlichkeit des Schlafenden nicht beeinträchtigten. Die Länge der Ableitdrähte betrug 2.5 m.

6. Auswertung der erhaltenen Registrierkurven

Da jeder Proband der Frühlingsgruppe 20 Nächte im Schlaflaboratorium verbrachte, erhielten wir rein rechnerisch die Daten von 200 Nächten. Da die erste und die letzte Nacht von der Auswertung ausgeschlossen wurden, dazu aus technischen Gründen 36 Nächte ausfielen, erhielten wir insgesamt 144 Nächte zur statistischen Datenverarbeitung.

Für unsere Fragestellung haben EEG und EOG Vorrang. EKG und EMG wurden als Hilfsregistrierungen verwendet, insbesondere bei der

Bestimmung der REM-Phasen. Am Beginn und Ende einer jeden Traumphase gaben EKG und EMG entscheidende Hinweise. Die Auswertung der Registrierkurven nach Schlafstadien basierte auf einem Klassifikationssystem, von Loomis et al. (1937) begründet (siehe oben).

Mit Hilfe der polygraphischen Ableitungen bestimmten wir visuell die verschiedenen Schlafparameter. Von jedem Schlafstadium wurde die Zeit seines Beginns ebenso wie die seines Endes notiert. Daraus ließen sich für uns alle wichtigen Daten gewinnen.

Im einzelnen wurde wie folgt vorgegangen:

a) Während der Nacht wurden die Schlafstadien nach dem Schema von Loomis et al. (1937) mit Bleistift auf den EEG-Kurven eingetragen. Der VL notierte nach eigenem Eindruck das entsprechende Stadium, wenn er angenommen hatte, die EEG-Wellen würden diesem Stadium entsprechen.

b) Die Traumphasen (REM-Phasen) wurden aufgrund der EEG-Desynchronisierung, dem Eintritt von raschen Augenbewegungen im EOG, heftigen Zuckungen in den EMG-Kanälen und raschen Änderungen in den EKG-Ableitungen bestimmt. Beginn und Ende aller Veränderungen der Registrierkurven wurden durch entsprechende Pfeilzeichen auf dem Registrierpapier sichtbar gemacht.

c) Am nächsten und an den darauffolgenden Tagen wurden die vom VL in der Nacht auf den Registrierkurven eingetragenen Schlafstadien vom Projektleiter unter Anwesenheit des VL kontrolliert. Die bei Bedarf vorgenommenen Korrekturen bestimmten dann die endgültige Auswertung. Die Übertragung der in den analogen Kurven ermittelten Zeiten wurde in digitaler Form von den dazu bestimmten medizinisch-technischen Personen oder vom Projektleiter selbst vorgenommen.

d) Der Autor dieser Dissertation benutzte das mit allen digitalen Daten beim Projektleiter sich befindende Leistungsbuch, um die entsprechenden Zeiten (Uhrzeiten, Minuten) im Rechenzentrum der Universität Würzburg dem TR-440-Großcomputer (Dateneingabe durch Eintippen von Lochkarten) zuzuführen.

e) Aus diesen Rohwerten wurden computermäßig die interessierenden Parameter errechnet.

f) Die Biosignale selbst der polygraphischen Kurven wurden für diese Arbeit nicht verwertet. Eine Auswertung der Potentiale von EEG, EOG, EKG und EMG-Kurven kommt demzufolge nicht in Betracht, da dies bereits von anderen Autoren durchgeführt wurde (Münch 1975, Pein 1977, Schubert 1975, Völkl 1974 und Vorberg 1972).

7. Statistische Datenverarbeitung

Die digitalen Daten wurden wie oben erwähnt im Rechenzentrum der Universität Würzburg auf Lochkarten erfaßt und anschließend statistisch ausgewertet. Sämtliche Parameter (PAR) wurden mit Hilfe eines ALGOL-Programmsystems zur Durchführung statistischer Tests von Raab und Knauer errechnet (Pfanzagl 1966, Weber 1961). Für jede Versuchsserie wurden Mittelwert ($\bar{x}$), Standardabweichung (s), mittlerer Fehler des Mittelwertes (MFM) und Variationskoeffizient (VAKO) berechnet.

Die einzelnen Serien verglichen wir in folgenden Kombinationen miteinander: Serie I wurde Serie II gegenübergestellt, weiterhin: I/II, II/III, IV/V, IV/VI, V/VI und II/V. Die letzte Kombination sollte der Aufdeckung von Unterschieden zwischen beiden Dosierungen dienen. Zunächst wurde für alle Vergleichspaare der Studentsche t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt, bzw. der Wilcoxon-Test

bei solchen Stichproben, wo der t-Test nicht anwendbar war.

In den Tabellen sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie deren Standardabweichungen (s) dargestellt. Die Signifikanzen der Testergebnisse sind ebenfalls in Tabellenform beigefügt.

In den verschiedenen Plotters kommen die Mittelwerte mit ihren mittleren Fehlern des Mittelwertes (MFM oder im Englischen SEM= standard error of mean) zur Darstellung.

II. RESULTATE

A) Frühlingsgruppe (Versuchsgruppe)

1. Gesamtschlafdauer (GSD) in Minuten

Obwohl der VL die Probanden rund acht Stunden nach Beginn der Registrierung weckte, ließen sich leichte Abweichungen der Gesamtschlafdauer pro Nacht und damit auch pro Serie nicht vermeiden. Die Dauer der polygraphischen Ableitungen beanspruchte zwischen 480.92 min und 490.11 min. In Tabelle 2 sind die entsprechenden Mittelwerte angeordnet.

Tab. 2: Gesamtschlafdauer (GSD), relative Schlafdauer (RSD) und tatsächliche Schlafdauer (TSD) während der ganzen Nacht in min (Mittelwerte $\bar{x}$)

Serie		GSD	RSD	TSD
I	$\bar{x}$	487.19	459.19	454.56
II	$\bar{x}$	490.11	470.83	467.11
III	$\bar{x}$	485.50	449.67	447.39
IV	$\bar{x}$	483.33	446.04	442.37
V	$\bar{x}$	480.92	438.38	435.96
VI	$\bar{x}$	481.73	412.59	409.16

2. Relative Schlafdauer (RSD) in Minuten

Die RSD erhält man nach Subtraktion der wachgelegenen Zeit (W) von der Gesamtschlafdauer (siehe Tab. 2). In Serie I beträgt die RSD 459.19 min, in der zweiten Serie wächst sie auf über 470 min an, um in der dritten Serie drastisch auf unter 450 min abzufallen; obwohl die GSD in den Serien IV bis VI der den ersten drei Serien ähnlich ist, liegt die RSD deutlich niedriger. In Serie IV erreicht die RSD 446.04 min, in Serie V 438.38 min. Die letzte weist den niedrigsten Wert mit 412.59 min auf.

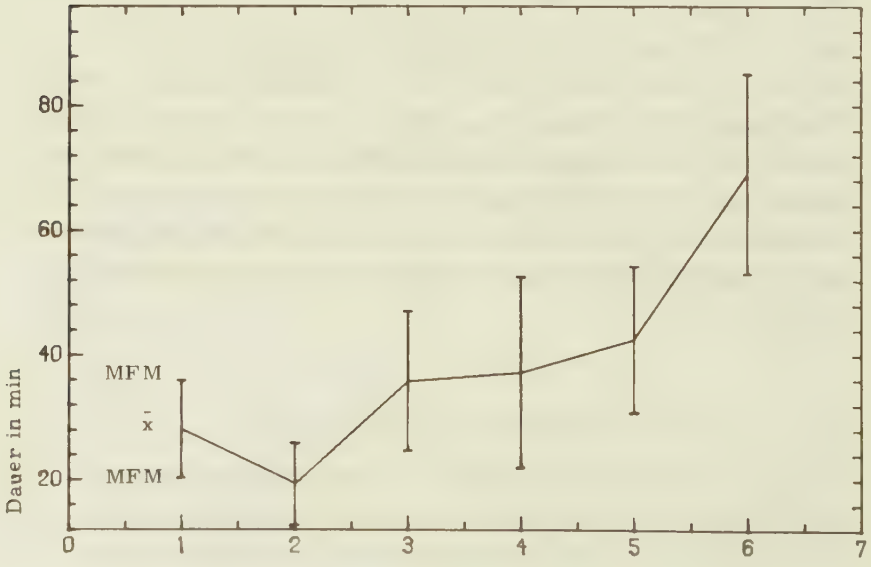
3. Tatsächliche Schlafdauer (TSD) in Minuten

Die TSD zeigt eine ähnliche Tenendez wie bei der RSD beschrieben. In der ersten Serie erhalten wir einen Wert von 454.16 min, unter 25 mg Melperon erhöht er sich auf 467.11 min. Die Zahlenwerte der folgenden Serien liegen alle deutlich niedriger; in der letzten Untersuchungsserie sinkt die TSD erstmals unter 7 Stunden.

4. Dauer der einzelnen Schlafstadien während der ganzen Nacht in Minuten und Prozentsätzen

Aus Tab. 3 sind die entsprechenden Parameter nach Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s zu entnehmen.

In Plotter 1 ist die Dauer des Wachseins graphisch dargestellt. Wie man aus der Zeichnung ersehen kann, liegen unsere Schläfer in der ersten Serie 28.00 Minuten wach; unter Verum fällt dieser Wert in der zweiten Serie auf 19.28 min ab. Dies bedeutet eine Differenz von über 8 min. Die Graphik zeigt, daß eine abermalige Verkürzung des Wachseins in der fünften Serie, d.h. unter 50 mg Melperon, nicht auftritt. Ab der zweiten Serie nimmt die Dauer des Wachseins kontinuierlich zu; in Serie V beträgt sie 42.54 min, um in Serie VI den Höchstwert von 48.17 min zu erreichen.



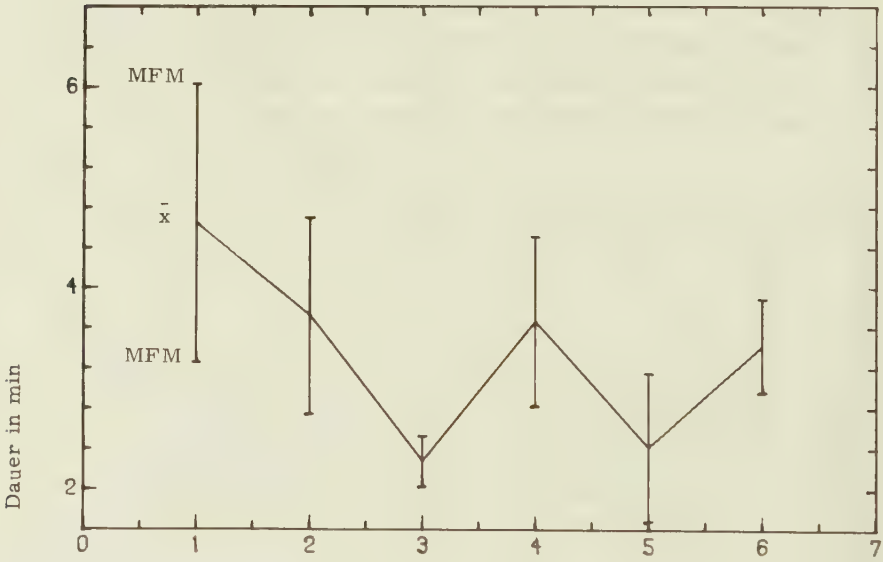
Plotter 1: Mittelwert ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Wachseins (W) für alle Serien

Tab. 3: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) der Gesamtschlafdauer und Dauer der einzelnen Schlafstadien in min während der gesamten Nacht für alle Serien

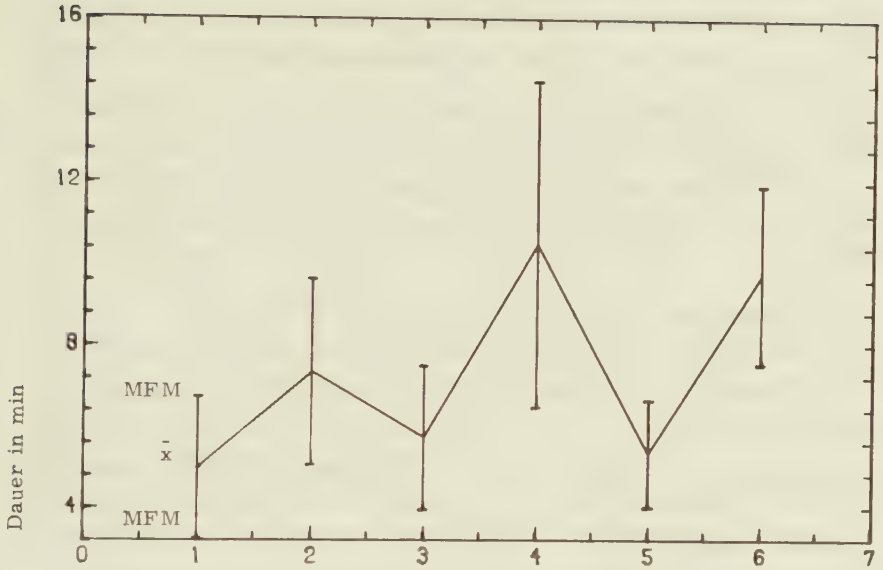
Serie	Größe		Schlafstadien in min						
		Total	W	A	B	C	D	E	T
I	$\bar{x}$	487.19	28.00	4.63	4.97	202.17	50.36	85.64	111.42
	s	3.11	19.25	3.41	4.27	20.19	19.53	13.18	22.88
II	$\bar{x}$	490.11	19.28	3.72	7.33	161.94	52.00	96.89	148.94
	s	6.23	16.17	2.40	5.60	16.39	18.98	18.79	37.53
III	$\bar{x}$	485.50	35.83	2.28	5.72	185.72	49.06	84.67	122.22
	s	3.00	27.40	0.61	4.33	26.65	14.96	13.47	33.95
IV	$\bar{x}$	483.33	37.29	3.67	10.47	191.42	39.25	86.29	114.94
	s	3.67	43.22	2.37	11.35	34.41	9.86	9.29	36.84
V	$\bar{x}$	480.92	42.54	2.42	5.33	148.79	52.04	101.62	128.17
	s	1.97	33.16	2.07	3.76	21.58	20.07	21.54	28.94
VI	$\bar{x}$	481.73	69.14	3.43	9.74	182.24	38.72	74.63	103.84
	s	0.86	45.44	1.32	6.19	29.79	7.01	12.44	32.70

Plotter 2 veranschaulicht die Verhältnisse im Schlafstadium A.

In der ersten Serie verwenden die Schläfer 4.6 min auf dieses Stadium. Die Standardabweichung des Mittelwertes (MFM) ist hier verhältnismäßig groß. Bei den weiteren Untersuchungsserien schwankt die Dauer des Stadiums, unabhängig von der Verumgabe, sodaß die Verringerung auf 2.42 min in Serie V nicht durch Melperon bedingt sein kann. Außerdem beansprucht das Schläfrigkeitsstadium in der dritten Serie nur 2.28 min.



Plotter 2: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums A für alle Serien

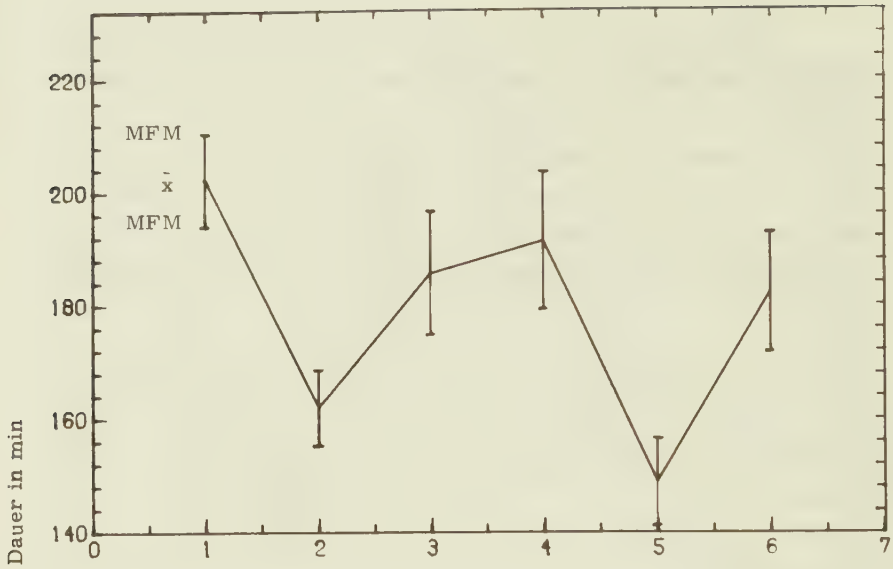


Reihenfolge der Serien

Plotter 3: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums B für alle Serien

Auch im Stadium B läßt sich keine signifikante Wirkung des Präparates feststellen (siehe Plotter 3). In der ersten und fünften Untersuchungsserie wird die wenigste Zeit in diesem Stadium verbracht. Wegen der geringen Bedeutung dieses Stadiums darf seine Beurteilung vernachlässigt werden.

Dagegen zeigt uns Stadium C eindeutige Effekte (Plotter 4) (siehe auch unter III: Vergleich der einzelnen Parameter).



Plotter 4: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums C für alle Serien

Die Dauer des leichten Schlafes liegt bei unseren Probanden an der oberen Grenze der Norm (vgl. Jovanovic 1971). Sie beträgt hier 202.17 min. Von den 487 min Gesamtschlaf dieser Serie entfallen also nahezu die Hälfte auf dieses Stadium. Unter der Dosis von 25 mg Melperon halten sich unsere Patienten nur noch 161.94 min in diesem Stadium auf. Für diese Verringerung von über 40 min zeigt der Studentsche t-Test für verbundene Stichproben eindeutige Signifikanz. Zudem verkleinert sich auch der MFM. Während der beiden nächsten Serien, d.h. unter erneuter Placebogabe, steigt die Dauer des leichten Schlafes über 185.72 min in der dritten auf 191.42 min in der vierten Serie. Geben wir 50 mg unseres Präparates, so fällt die Dauer des leichten Schlafes auf 148.79 min ab. Die Differenz zwischen der vierten und fünften

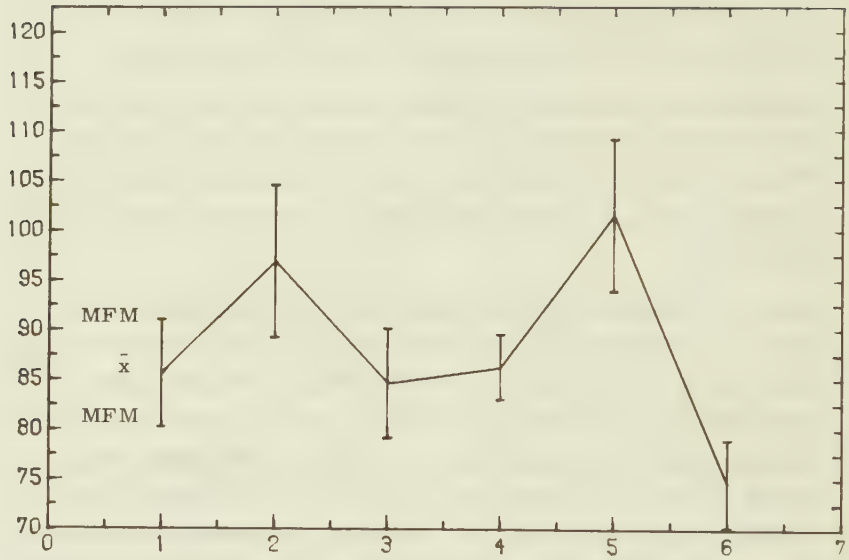
Untersuchungsserie beträgt über 42 min, was sich wiederum durch hohen Signifikanzgrad ausdrückt. In der sechsten Serie kehrt diese Dauer fast wieder auf den Ausgangswert zurück (182.24 min).

Das Stadium D hat keine allzu große Bedeutung für den Schlaf. Auch löst das Psychopharmakon hier keine erkennbare Wirkung aus. Die Mittelwerte variieren unabhängig von der Verumgabe und weisen ziemlich hohe Standardabweichungen auf (numerische Größen sind aus Tab.3 zu entnehmen).

Plotter 5 veranschaulicht die Ergebnisse des Tiefschlafstadiums. Schon der erste Blick zeigt die Verlängerung des tiefen Schlafs unter Melperon. In der ersten Serie beträgt die Dauer dieses Stadiums 85.64 min. Das Anwachsen auf 96.89 min unter 25 mg des Butyrophenonderivates ist eindeutig signifikant. In der dritten Serie beansprucht Stadium E 84.67 min, in der vierten 86.29 min. Die höhere Dosis verlängert den Tiefschlaf auf 101.60 min; in der letzten Serie reduziert er sich auf 74.63 min, was eventuell einem Reboundeffekt zugeschrieben werden könnte. Insgesamt beträgt also der Differenzbetrag zwischen der Verabreichung von Verum oder Placebo rund 11 min bzw. 15 min.

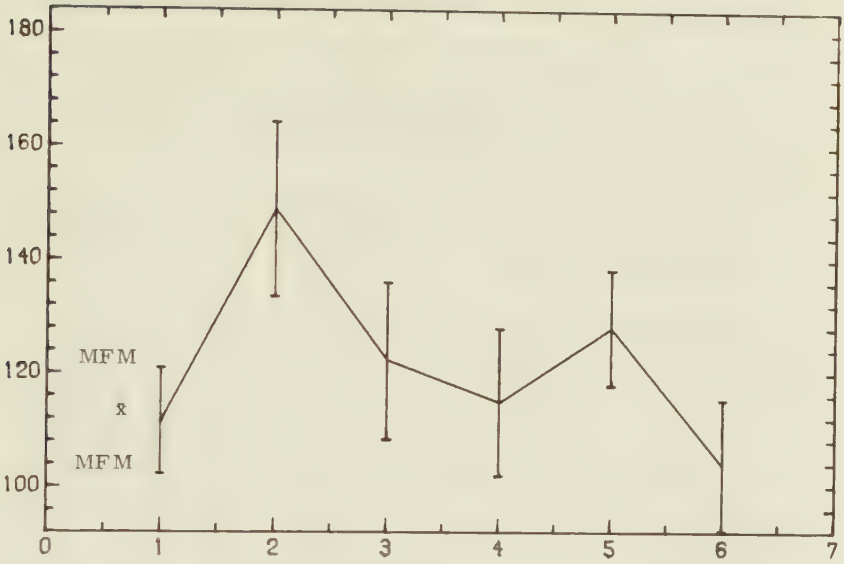
Ebenso wie das Tiefschlafstadium sind auch die Traumphasen der einzelnen Serien signifikant unterschiedlich (Plotter 6). Die REM-Phase der Serie I beansprucht 111.42 min. Dieser Mittelwert wie auch die anderen Mittelwerte der Traumdauern unter Placebogabe, entsprechen denen einer normalen Population. Unter der ersten Dosierung des Präparats wird die REM-Phasendauer auf 148.94 min angehoben. Das bedeutet eine Zunahme von rund 37 min. Unter erneuter Placebogabe geht die Traumdauer in den beiden nächsten Serien auf 122.22 min bzw. 114.94 min zurück, d.h. der Ausgangswert wird nahezu wieder erricht.

Auch unter 50 mg Melperon wird die Dauer des paradoxen Schlafes signifikant verlängert, obwohl die Irrtumswahrscheinlichkeit bei dieser



Plotter 5: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums E für alle Serien

Dosierung größer ist. In der fünften Serie beträgt die Dauer des Stadiums T 128.17 min, ist also um rund 20 min gegenüber der niedrigeren Dosierung verkürzt. Der mittlere Fehler des Mittelwertes ist geringer als in Serie II. In der sechsten Serie fällt die Dauer des desynchronisierten Schlafes auf 103.84 min, dem niedrigsten Wert aller Serien, ab.



Plotter 6: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums T für alle Serien

Werfen wir noch einen kurzen Blick auf die prozentualen Werte der Dauern der einzelnen Schlafstadien während der ganzen Nacht (siehe Tab. 4).

Die REM-Dauer gesunder Testpersonen mittleren Alters beträgt zwischen 17.5 % und 23.8 %. In allen Placeboserien, exclusive der dritten (25.18 %), liegen die paradoxen Schlafdauern in diesem Normbereich. Unter der Gabe von 25 mg unserer Prüfsubstanz nimmt die Traumdauer auf 30.44 % zu. 50 mg Melperon erhöhen den prozentualen Anteil des Traumes am Gesamtschlaf nur auf 26.65 %, das sind knapp 4 % weniger als in Serie II. Betrachten wir das Stadium E, so

liegen die Verhältnisse ähnlich. Normalerweise findet man eine Tiefschlafdauer von 11.2 % bis 19.5 %. In allen Placeboserien liegt die Dauer dieses Stadiums innerhalb der angegebenen Grenzen. Unter Verumverabreichung wird die obere Normgrenze jedoch überschritten. Während unsere acht Probanden in der zweiten Serie sich 19.76 % im Stadium E aufhalten, steigt dieser Anteil in der fünften Serie auf 21.14 % an. Diese Serie verlängert den Tiefschlaf etwas stärker, was sich im Vergleich zur zweiten Serie durch deren längere REM-Phasendauer ausgleicht.

Der prozentuale Anteil des leichten Schlafes (Normbereich: 27.7 % - 38.4 %, vgl. Jovanovic 1971) beträgt in der ersten Untersuchungsserie 41.52 % und fällt in Serie II auf 33.03 % ab. Danach beobachten wir einen Anstieg auf 38.27 %, der sich in der vierten Serie noch auf 39.55 % erhöht. Unter Verum wird dieser Anteil erneut auf 30.29 % vermindert, um in der letzten Serie wieder auf 37.84 % anzusteigen (die Differenzbeträge liegen zwischen 5.24 % und 8.63 %).

Bei der Betrachtung der Gesamtschlafdauer der ganzen Nacht, aufgeschlüsselt in einzelne Schlafstadien, fällt in erster Linie auf: Unter Verum sind die Stadien E und T stark verlängert, das Stadium des leichten Schlafes erheblich verkürzt. Auf die überproportionale Repräsentierung des Stadiums C unter Placebowirkung muß hingewiesen werden.

Tab. 4: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) der Dauer der einzelnen Schlafstadien in Prozentsätzen während der gesamten Nacht für alle Serien

Serie	Größe		Prozentsätze der einzelnen Schlafstadien						
		Total	W	A	B	C	D	E	T
I	$\bar{x}$	100	5.74	0.95	1.02	41.52	10.33	17.57	22.87
	s		3.92	0.70	0.87	4.30	4.00	2.73	4.67
II	$\bar{x}$	100	3.90	0.76	1.50	33.03	10.61	19.76	30.44
	s		3.74	0.49	1.17	3.25	3.78	3.77	7.91
III	$\bar{x}$	100	7.33	0.47	1.18	38.27	10.11	17.76	25.18
	s		5.58	0.13	0.90	5.58	3.07	2.79	6.94
IV	$\bar{x}$	100	7.74	0.76	2.17	39.55	8.11	17.86	23.81
	s		8.96	0.49	2.34	6.90	2.00	1.87	7.71
V	$\bar{x}$	100	8.86	0.50	1.11	30.92	10.83	21.14	26.65
	s		6.90	0.43	0.78	4.47	4.18	4.50	6.03
VI	$\bar{x}$	100	14.33	0.71	2.02	37.84	8.03	15.50	21.57
	s		9.40	0.27	1.29	6.16	1.45	2.58	6.78

5. Latenzzeiten in Minuten bis zum Einschlafen und Erreichen der verschiedenen Schlaftiefen

Die genauen Werte aller Latenzzeiten sind aus Tab. 5 zu entnehmen.

Unter Verumwirkung wird die erste Schlaftiefe nicht früher erreicht als unter Placebogabe. Es dauert zwischen 42.94 min in der vierten und 56.35 min in der letzten Serie bis die Patienten das Stadium E erreichen.

Die erste REM-Phase wird unter Melperon nach deutlich kürzerer Zeit erreicht. Gesunde Vpn geraten rund 100 - 120 min nach dem Schlafengehen in die erste Traumphase. Während es in der ersten Serie fast 112 min dauert, verkürzt sich diese Zeitspanne in Serie II auf 78.11 min. Die darauffolgende Serie normalisiert die Latenzzeit wieder. In der fünften Serie wird diese Zeit noch einmal - zwar nicht so stark wie in Serie II - auf 89.12 min verkürzt (bei deutlich vergrößerter Standardabweichung). Die oben beschriebene Verlängerung der REM-Phasen paßt gut zu dem jetzt erhobenen Befund. Damit sich der paradoxe Schlaf bei nur gering verkürzter erster Schlafperiodendauer verlängern kann, ist es zwangsläufig nötig, die Latenzzeit bis zum Erreichen der ersten Traumphase zu reduzieren.

6. Schlafstadiendauer in Minuten und Prozentsätzen während der einzelnen Nachtdrittel

6a) Erstes Nachtdrittel

Die numerischen Zusammenhänge lassen sich aus Tab. 6 entnehmen.

Während der Dauer des Wachseins und im Stadium A ergeben sich keine Effekte, die auf die Gabe des Butyrophenonderivates zurückzuführen sind. Die Mittelwerte für das Stadium A liegen in der dritten und fünften Serie am niedrigsten, die Dauer des Wachseins steigt ab

Tab. 5: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) der Latenzzeiten in min bis zum Erreichen verschiedener Schlaftiefen für alle Serien

Serie	Größe	Zeit in min bis zum Erreichen des Stadiums					
		A	B	C	D	E	T
I	$\bar{x}$	14.50	18.53	21.89	36.78	44.64	111.89
	s	6.01	6.86	8.85	16.77	22.40	17.94
II	$\bar{x}$	15.33	19.89	23.00	37.17	45.83	78.11
	s	15.65	16.94	17.45	26.07	26.77	14.98
III	$\bar{x}$	19.36	21.42	24.03	31.77	44.00	112.94
	s	17.68	17.45	16.31	16.19	21.56	31.17
IV	$\bar{x}$	12.67	17.96	23.54	35.73	42.94	98.00
	s	7.99	8.98	9.31	13.92	14.82	15.44
V	$\bar{x}$	21.25	23.67	26.58	35.21	47.96	89.12
	s	16.26	16.90	17.76	24.50	25.43	26.84
VI	$\bar{x}$	30.31	33.46	37.15	49.86	56.35	116.95
	s	24.61	25.02	24.16	35.72	36.39	34.08

Tab. 6: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) der Dauer der Schlafstadien in min im ersten Nachtdrittel für alle Serien

Serie	Größe		Schlafstadien in min						
		Total	W	A	B	C	D	E	T
I	$\bar{x}$	162.17	17.39	4.19	3.64	52.61	17.31	49.69	17.33
	s	1.00	7.94	3.20	3.73	6.12	2.77	13.69	7.21
II	$\bar{x}$	162.94	16.44	3.72	3.61	41.61	16.11	41.22	40.22
	s	1.94	15.44	2.40	2.11	14.04	8.39	20.20	13.55
III	$\bar{x}$	161.44	19.56	2.17	2.83	51.00	15.50	52.94	17.44
	s	0.91	17.77	0.72	1.64	13.63	7.64	12.41	13.61
IV	$\bar{x}$	160.85	20.92	3.67	7.48	48.00	12.75	50.79	17.25
	s	1.12	14.21	2.37	4.54	11.33	3.19	14.56	3.65
V	$\bar{x}$	160.17	27.33	2.42	4.42	36.13	19.47	40.46	30.00
	s	0.62	19.86	2.08	3.26	8.95	5.18	13.63	8.30
VI	$\bar{x}$	160.25	40.71	3.27	3.86	43.38	14.97	41.52	12.52
	s	0.27	34.40	1.47	2.39	14.50	6.41	19.13	5.63

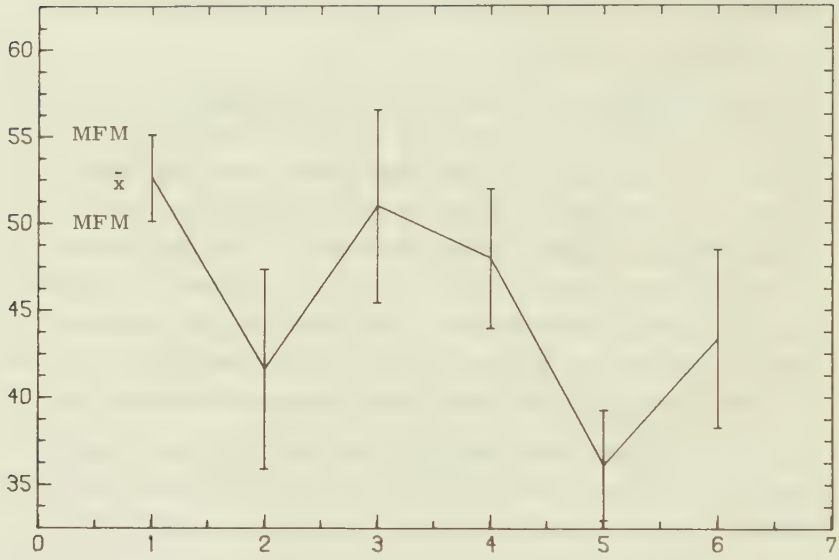
Serie II kontinuierlich an. Auch im Stadium des leichtesten Schlafes erkennen wir keine Verumwirkung, die Werte bewegen sich zwischen 2.83 min und 7.48 min.

In Plotter 7 erkennt man eindeutige Ergebnisse bezüglich des Stadiums C. 52.61 min werden in der ersten Serie auf die Dauer des leichten Schlafes verwandt. In der zweiten Untersuchungsserie fällt dieser Parameter drastisch auf 41.61 min (Differenz 11 min). Der leichte Schlaf beansprucht in der dritten Serie wieder 51.00 min, um über 48.00 min in der vierten auf 36.13 min in der fünften Serie reduziert zu werden. Der sechste Mittelwert steigt wieder auf 43.38 min an. Unter 25 mg Melperon zeigt sich ein deutlich größerer mittlerer Fehler des Mittelwertes als unter der doppelten Dosis des Butyrophenons.

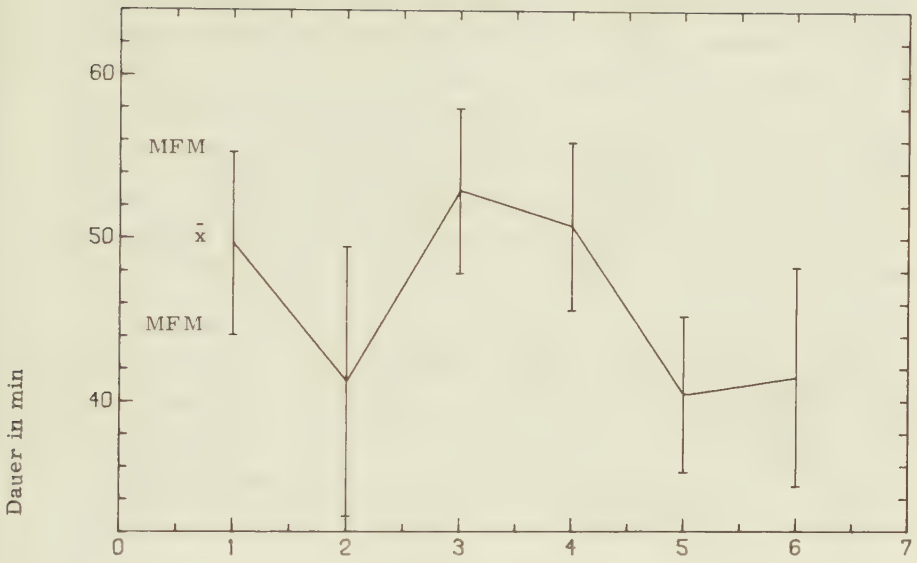
Der mittlere Schlaf verhält sich unterschiedlich (die Werte liegen immer im Normbereich), sodaß es nicht nötig ist, näher darauf einzugehen.

Der Tiefschlaf im ersten Drittel der Nacht zeigt andere Ergebnisse, als die, welche wir bei der Betrachtung der Gesamtschlafdauer ermittelten. Plotter 5 wies auf eine eindeutige Verlängerung des Tiefschlafs hin. Plotter 8 konfrontiert uns mit der entgegengesetzten Situation. Das Schlafstadium E wird nach Gabe des Butyrophenons nicht etwa verlängert, wie es wegen der Verkürzung des leichten Schlafes naheliegend wäre, sondern im Gegenteil verkürzt. Die Tiefschlafdauer beansprucht in der ersten Serie 49.49 min, in der zweiten jedoch nur 41.22 min.

In den nächsten beiden Untersuchungsserien liegt die Dauer dieses Stadiums jeweils über 50 min. Eine drastische Reduktion auf 40.46 min finden wir unter der höheren Dosierung von Melperon. In der letzten Serie steigt die Tiefschlafdauer wieder etwas an. Verumverabreichung vermindert also das Stadium E um durchschnittlich 8 min bis 10 min.

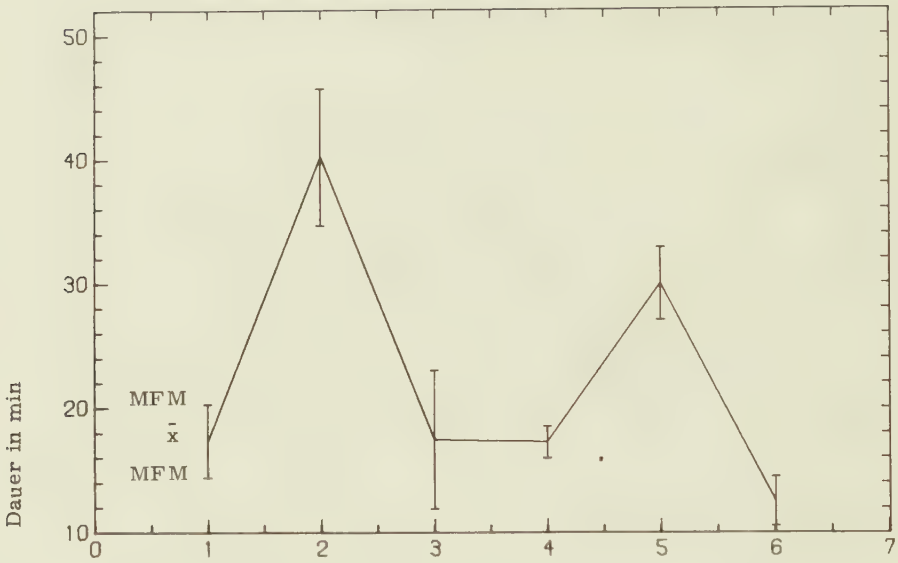


Plotter 7: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums C während des ersten Nachtdrittels für alle Serien



Plotter 8: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums E während des ersten Nachtdrittels für alle Serien

Noch eindrucksvoller sind die Ergebnisse der REM-Phasendauern, die in Plotter 9 abgebildet sind. Die Traumzeiten unter Verumwirkung sind erheblich gegenüber denen unter Placeboverabreichung verlängert. Im einzelnen lauten die Werte folgendermaßen: Die Probanden träumen in der ersten Serie 17.33 min; in Serie II wird die REM-Phase um über das Doppelte auf 40.22 min angehoben. Die Werte der dritten und vierten Serie entsprechen nahezu denen der ersten. Unter 50 mg Melperon wird noch einmal ein Peak von 30.00 min erreicht; in den letzten drei Registriernächten fällt die Dauer des



Reihenfolge der Serien

Plotter 9: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums T während des ersten Nachtdrittels für alle Serien

desynchronisierten Schlafes auf nur 12.52 min ab. Diese starke Reduktion könnte Ausdruck eines Rebound-Phänomens sein. Um über 10 min unterscheiden sich die REM-Phasendauern unter den beiden Verumdosierungen, wobei die niedrigere Dosis eine höhere Traumdauer erbringt.

Zur Verdeutlichung werden noch einmal kurz die prozentualen Anteile aufgeschlüsselt.

In diesem Nachtdrittel bringen die Schläfer in der ersten Serie 32.43 % ihres Schlafes im Stadium C zu, in Serie II nur 25.58 %. Serie III erreicht fast wieder das Ausgangsniveau. Während also unter Placebo

ein Drittel dieses ersten Nachtdrittelschlafes im Stadium C verbracht werden, vermindert sich dieser Anteil unter Melperon auf ein Viertel. Der leichte Schlaf beansprucht in Serie IV 29.81 %, in Serie V 22.54 % und in der sechsten Serie 27.08 %, zeigt also unter der höheren Dosierung dieselbe Tendenz wie unter 25 mg.

Auch der Tiefschlaf wird unter Verum verkürzt. Die Placeboserien liegen durchweg an der 30 %-Marke. Eine Ausnahme bildet Serie VI mit 25.93 %. In der zweiten Serie dauert Stadium E 25.28 %, in Serie V 25.27 %.

Die Dauern des paradoxen Schlafes zeigen im ersten Nachtdrittel folgendes Bild: Von 10.69 % in der ersten Untersuchungsserie steigt die Dauer auf 24.73 % in der zweiten. In der dritten und vierten beträgt sie jeweils 10.70 %. Der Anstieg auf 18.72 % in der fünften Serie ist hoch signifikant. In Serie VI beträgt die Traumdauer nur 7.82 %.

6b) Zweites Nachtdrittel

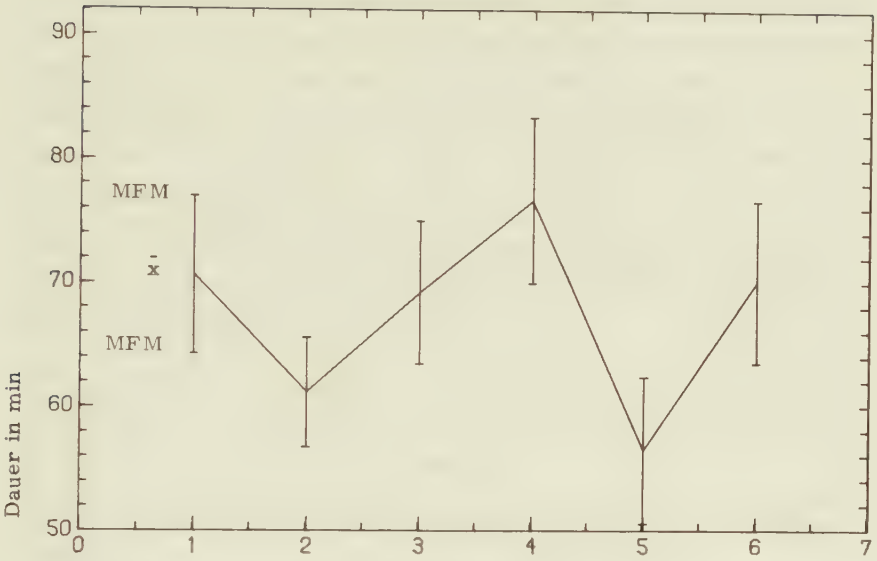
Präzise Werte der Schlafstadiendauern in Minuten für das zweite Nachtdrittel sind in Tab. 7 angeordnet.

Die Stadien W, A und B verhalten sich uncharakteristisch, sodaß sie hier nicht näher besprochen werden.

Die Mittelwerte der Dauern des leichten Schlafes bewegen sich in den Placeboserien zwischen den Grenzen 70.14 min und 76.11 min (Plotter 10). Der Effekt des Präparates ist während der beiden Verumserien deutlich sichtbar. Stadium C beansprucht in Serie II 61.17 min; seine Dauer in der fünften Serie beträgt 56.60 min. Man bemerkt die starke Verkürzung des leichten Schlafes unter Melperonverabreichung. Durch die höhere Dosierung wird die Dauer dieses Stadiums zusätzlich erniedrigt, der mittlere Fehler des Mittelwertes steigt gegenüber Serie II leicht an.

Tab. 7: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) der Dauer der Schlafstadien in Minuten im zweiten Nachtdrittel für alle Serien

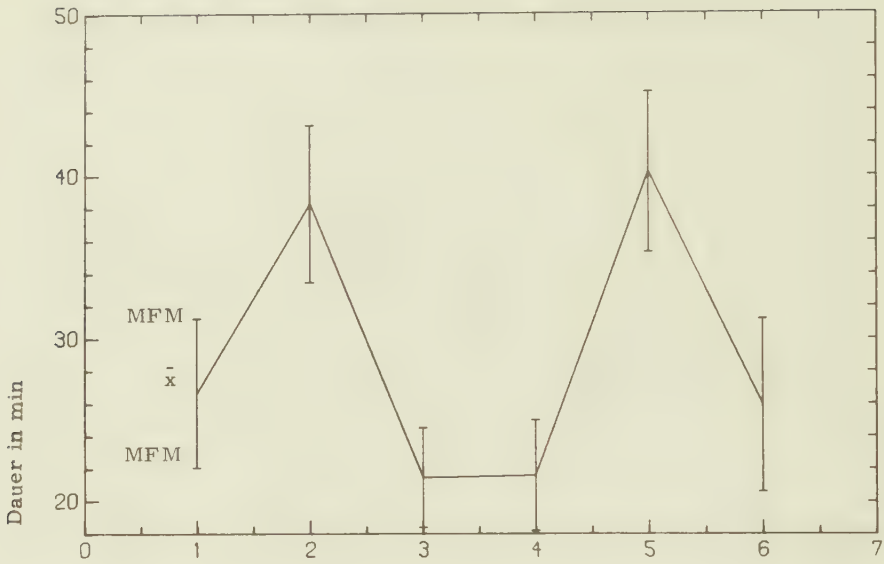
Serie	Größe		Schlafstadien in min						
		Total	W	A	B	C	D	E	T
I	$\bar{x}$	162.17	0.88	0.44	0.67	70.58	19.14	26.64	43.81
	s	1.00	2.17	1.09	1.03	15.63	8.83	11.32	6.99
II	$\bar{x}$	162.94	0.50	0.00	2.22	61.17	20.22	38.33	40.50
	s	1.94	1.07	0.00	0.44	10.86	10.99	11.84	13.12
III	$\bar{x}$	161.44	8.11	0.00	0.44	69.22	19.00	21.44	43.22
	s	0.91	18.74	0.00	0.72	14.18	7.24	7.52	14.01
IV	$\bar{x}$	160.85	2.42	0.00	1.83	76.71	12.94	21.60	45.35
	s	1.12	3.93	0.00	4.92	19.04	5.26	9.56	20.94
V	$\bar{x}$	160.17	3.54	0.00	0.54	56.50	18.92	40.25	40.42
	s	0.62	7.25	0.00	0.53	16.82	8.73	13.97	14.76
VI	$\bar{x}$	160.25	8.19	0.16	3.03	70.14	13.85	25.92	38.97
	s	0.27	12.42	0.44	3.53	18.54	5.70	15.03	14.30



Plotter 10: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums C während des zweiten Nachtdrittels für alle Serien

Das Stadium des mittleren Schlafes verhält sich unterschiedlich. Der niedrigste Mittelwert liegt in der vierten Serie vor.

Plotter 11 zeigt die Verhältnisse, wie wir sie im Tiefschlafstadium vorfinden. Eine massive Verlängerung des Stadiums E in beiden Verumserien fällt auf. In der ersten Serie beträgt der Wert für die Dauer dieses Stadiums 26.64 min. Nach Gabe von 25 mg des Psychopharmakons klettert diese Marke auf 38.33 min; in der dritten Serie sinkt sie auf 21.44 min ab und bleibt auch in Serie IV auf nahezu dem gleichen Niveau. Serie V bringt einen Anstieg auf fast das Doppelte,



Plotter 11: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums E während des zweiten Nachtdrittels für alle Serien

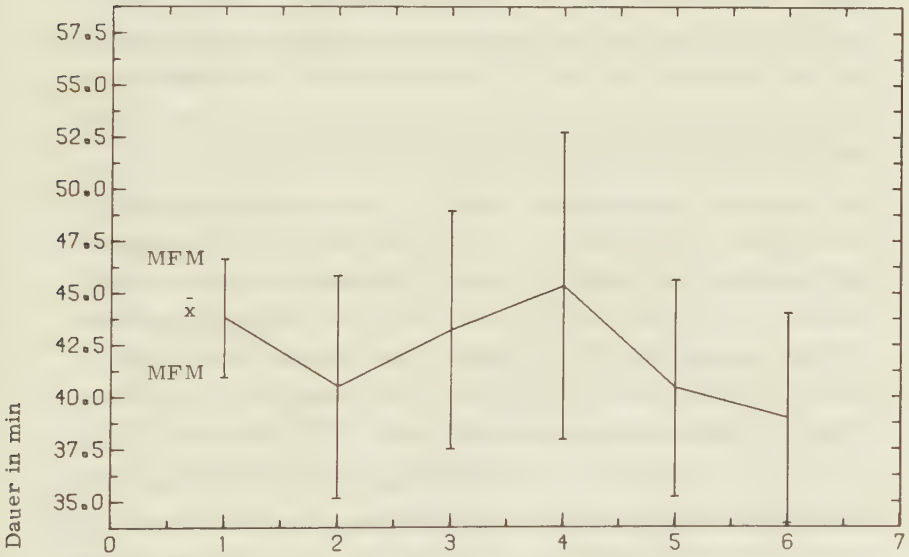
nämlich 40.25 min (Differenz von nahezu 19 min). Die Dauer der letzten Serie entspricht ungefähr jener der ersten.

Während im ersten Nachtdrittel der Tiefschlaf unter Gabe des Präparates abnahm und dafür die Traumdauer sich extrem verlängerte, haben sich die Relationen im zweiten Drittel der Nacht zu Gunsten des Tiefschlafs verschoben.

Die REM-Phasendauern zeigen uns deshalb ein anderes Bild wie im vorherigen Drittel. Auf Plotter 12 erkennt man in der ersten Serie eine Traumdauer unserer Schläfer von 43.81 min. Während diese

Größe im ersten Drittel der Nacht unter Verum stark anstieg, sehen wir im mittleren Nachtdrittel eine leicht fallende Tendenz. In der zweiten Serie beansprucht der paradoxe Schlaf nur 40.50 min, um in der dritten wieder auf 43.22 min und in der vierten auf 45.35 min anzusteigen. Eine nicht dosisabhängige Verkürzung sehen wir in der fünften Serie, wo die entsprechende Dauer nur 40.42 min beträgt. Die sechste Serie erreicht einen Mittelwert von 38.97 min.

Die deutliche Wirkung des Butyrophenons auf den desynchronisierten Schlaf, wie sie im ersten Nachtdrittel gezeigt werden konnte, läßt sich im mittleren Drittel nicht mehr nachweisen.



Plotter 12: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums T während des zweiten Nachtdrittels für alle Serien

Anhand dieser Ergebnisse kann man die vorläufige Feststellung treffen, daß unter Verumwirkung im ersten Drittel vorwiegend der Traum unserer Probanden sich verlängert, während im mittleren Drittel vor allem die Werte für den Tiefschlaf angehoben werden. Die Traumphasen im zweiten Drittel der Nacht werden eher leicht verkürzt im Vergleich zu den Placeboserien.

Bevor wir zum letzten Nachtdrittel übergehen, werden noch jene Werte des zweiten Drittels in Prozentsätzen übersetzt, die zum Verständnis der Wirkung von Melperon beitragen. Zuerst folgen die Ergebnisse für den leichten Schlaf:

In der ersten Serie beträgt die Dauer des Stadiums C 43.59 %, in Serie II nur 37.47 %. In den beiden folgenden Untersuchungsabschnitten beobachten wir eine Steigerung auf 42.89 % und weiter auf 47.63 %. Serie V bringt erneut eine drastische Reduktion auf 35.24 %. Die letzte Serie stimmt numerisch mit der ersten überein.

Der Tiefschlaf beginnt in Serie I mit 16.73 % und steigt unter 0.025 g Melperon auf 23.49 % an. In der dritten und vierten Serie bewegt sich der Prozentsatz bei rund 13 %. Serie V bringt eine erhebliche Steigerung auf 25.15 %. Unter 50 mg unserer Prüfsubstanz verbringen die Schläfer somit über ein Viertel ihres Gesamtschlafes des zweiten Nachtdrittels im Stadium E. Die Dauer des Tiefschlafes ist in den Verumserien genauso hoch wie die Dauer der REM-Phasen.

Die Traumdauer beträgt in der ersten Serie 27.01 %. Die zweite Serie, welche durch einen Anstieg der Tiefschlafdauer charakterisiert ist, hat einen REM-Phasenanteil von 24.94 %. Der leichte Rückgang wird in Serie III und IV (26.80 % bzw. 28.23 %) wieder ausgeglichen. Serie V hat einen Wert von 25.26 %, Serie VI 24.32 %.

6c) Letztes Nachtdrittel

Schaut man Tab. 8 näher an, so fällt das unterschiedliche Verhalten der Stadien W, A und B in den einzelnen Serien auf; es ist nicht möglich, konkrete Schlußfolgerungen zu ziehen. Plotter 13 zeigt den genauen Ablauf für das Stadium des leichten Schlafes im letzten Drittel der Nacht. Während die erste Serie 78.98 min dieses Stadiums einnimmt, sinkt dieser Anteil auf 59.17 min unter Verum (25 mg) ab. Die dritte und vierte Serie bringen einen Anstieg um 6.3 min bzw. 7.5 min. Nach Verabreichung von 0.050 g des Pharmakons beansprucht dieses Stadium nur noch 56.17 min; Serie VI erreicht den Wert von 68.73 min.

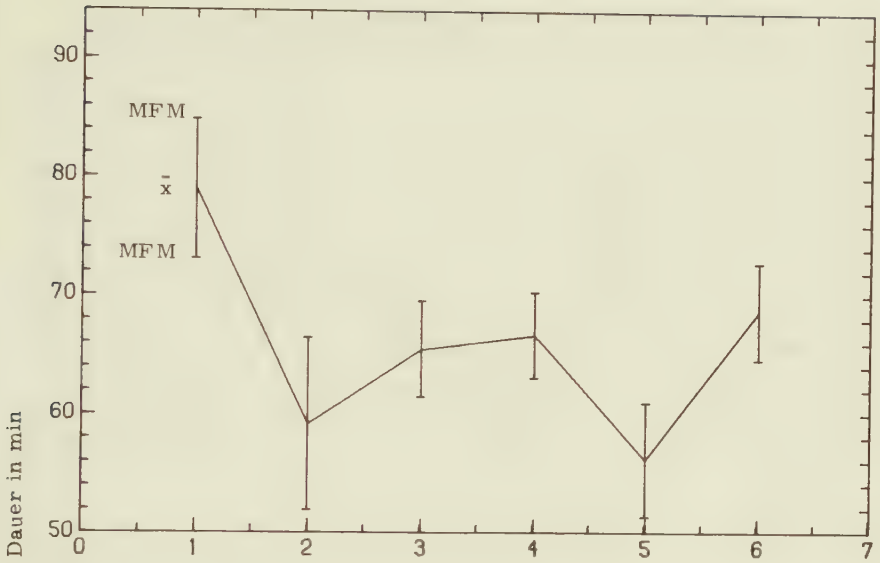
Mangels statistisch signifikanter Resultate können wir Stadium B überspringen.

Plotter 14, in welchem das Tiefschlafstadium dargestellt ist, ähnelt in auffallender Weise Plotter 11. Wie im mittleren Nachtdrittel, so konstatieren wir auch hier die starke Verlängerung des Stadiums E in der zweiten und fünften Serie. Von 9.31 min in Serie I wird der Tiefschlaf unter Melperon auf 17.33 min angehoben, um in der dritten Serie dann 10.28 min und in der vierten 13.90 min zu betragen. Ein deutlicher Anstieg erfolgt in der fünften Serie auf 20.92 min. Die letzten drei Tage unserer Registrierungen weisen den absolut niedrigsten Mittelwert auf (7.17 min), was einem Rebound-Effekt im Sinne einer "Tiefschlaferholung" zuzuschreiben sein könnte.

Auf Plotter 15 sieht man eine ausgeprägte Verlängerung der Traumphasen unter der niedrigen Dosierung. In der ersten Serie beträgt die Dauer des paradoxen Schlafes 50.28 min. Dieser Parameter klettert in Serie II auf 68.22 min und fällt in der dritten und vierten Serie auf 61.56 min bzw. 52.33 min ab. In der fünften Serie steigt die Traumdauer nur auf 57.75 min, liegt also unter dem Mittelwert der dritten Serie. Die letzte Serie beansprucht eine REM-Dauer von 52.35 min.

Tab. 8: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) der Dauer der Schlafstadien in min im letzten Nachtdrittel für alle Serien

Serie	Größe		Schlafstadien in min						
		Total	W	A	B	C	D	E	T
I	$\bar{x}$	162.86	9.72	0.00	0.66	78.98	13.92	9.31	50.28
	s	1.11	10.06	0.00	1.05	14.44	12.69	8.06	11.42
II	$\bar{x}$	164.22	2.33	0.00	1.50	59.17	15.67	17.33	68.22
	s	2.39	2.76	0.00	2.32	17.81	3.89	10.13	16.70
III	$\bar{x}$	162.61	8.17	0.11	2.44	65.50	14.56	10.28	61.56
	s	1.29	9.22	0.27	3.45	9.98	9.23	7.75	18.31
IV	$\bar{x}$	161.63	13.96	0.00	1.17	66.71	13.56	13.90	52.33
	s	1.47	26.53	0.00	2.69	10.27	3.97	8.78	18.84
V	$\bar{x}$	160.58	11.67	0.00	0.38	56.17	13.71	20.92	57.75
	s	0.79	15.02	0.00	0.74	13.73	9.72	7.16	14.90
VI	$\bar{x}$	161.23	20.24	0.00	2.84	68.73	9.90	7.17	52.35
	s	0.60	18.93	0.00	2.68	11.58	2.93	6.88	16.41

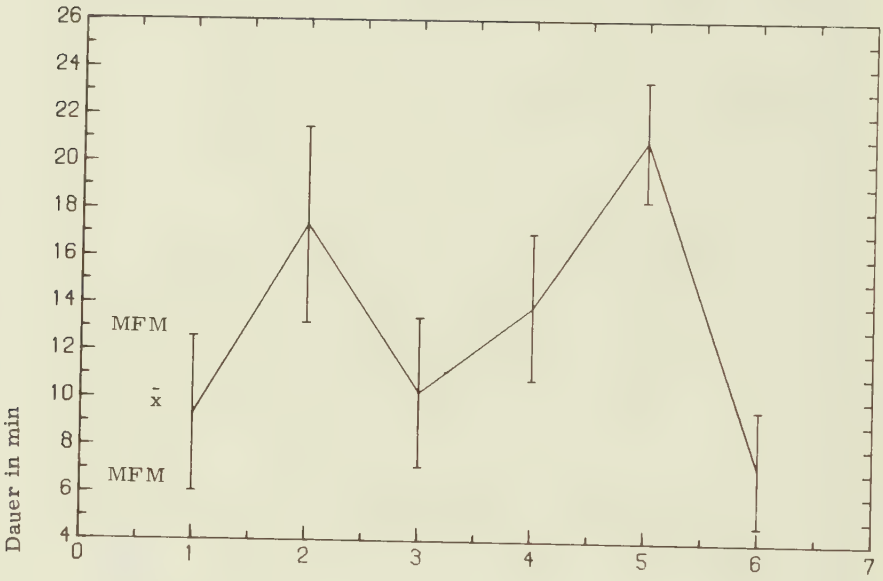


Plotter 13: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums C während des letzten Nachtdrittels für alle Serien

Für die wichtigsten Größen kurz die Angaben in Prozentsätzen:

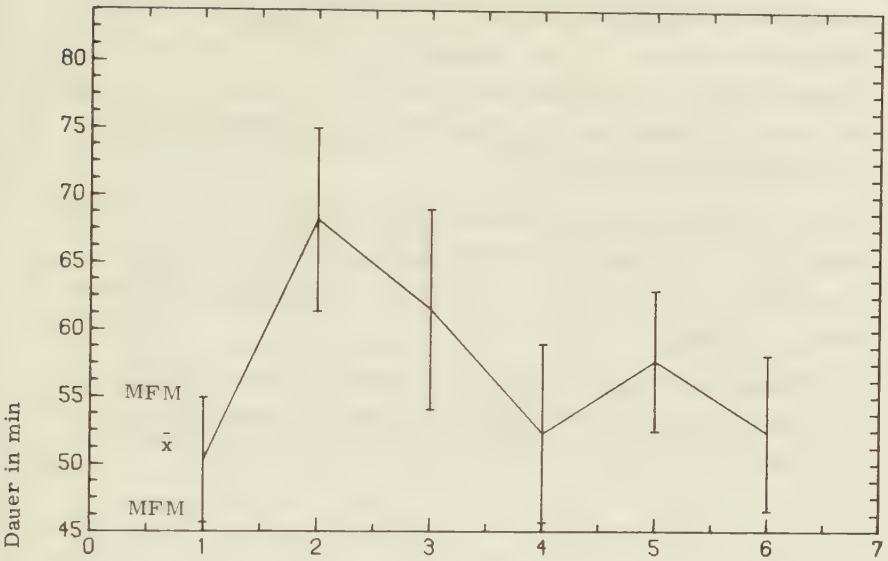
In der ersten Serie des letzten Nachtdrittels verbringen die Probanden fast 50 % im Stadium des leichten Schlafes. In Serie II wird dieser Satz auf 36.28 % reduziert. Die dritte und vierte Serie zeigen Zahlen um die 40 %-Marke. Dem Abfall auf 35.07 % in der vorletzten folgt ein Anstieg auf 42.89 % in der sechsten Serie.

Der Tiefschlaf der zweiten und fünften Serie liegt bei 10.67 % bzw. 13.05 %. Die Vergleichswerte in den Placeboserien liegen zwischen 4.47 % und 8.57 %.



Plotter 14: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums E während des letzten Nachtdrittels für alle Serien

Das Traumstadium erreicht mit 41.88 % in Serie II den mit Abstand höchsten Wert. Unter 50 mg Melperon steigt die Dauer des desynchronisierten Schlafes nur auf 36.05 % an, sodaß der Wert der dritten Serie höher, bei 38.13 %, liegt.



Plotter 15: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums **T** während des letzten Nachtdrittels für alle Serien

7. Dauer der einzelnen ultradianen Schlafperioden (P) in Minuten

Bei der Untersuchung der Länge der einzelnen ultradianen Schlafperioden muß hinzugefügt werden,daß nicht alle Schläfer unseres Experimentes die fünfte oder sechste Schlafperiode erreichten und wir deshalb in diesen Serien einen hohen Variationskoeffizienten feststellten.

In Tab. 9 fällt die relative kurze Dauer der ersten ultradianen Schlafperiode in den Serien II und V auf. 130.31 min beansprucht die erste Schlafperiode in Serie I. In der zweiten Serie wird sie auch 108.33 min vermindert. Unter 50 mg Melperon beträgt die P_1-Dauer 114.50 min. Der Anstieg derselben auf 144.67 min in der letzten Untersuchungsserie erscheint eindrucksvoll.

Die Verkürzung der ersten ultradianen Schlafperiode unter Verum könnte durch die geringere Latenzzeit bis zum Auftreten der ersten Traumphase sowie durch die Umverteilung der einzelnen Schlafstadiendauern (C, E und T) erklärt werden.

In der zweiten und allen weiteren ultradianen Schlafperioden lassen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen; Periodenverkürzungen treten unter Melperonwirkung nicht mehr auf.

8. Schlafstadiendauern in Minuten innerhalb der einzelnen ultradianen Schlafperioden (P)

8a) Erste ultradiane Schlafperiode (P_1)

Die genauen Werte sämtlicher Stadien und ihrer Standardabweichungen der ersten ultradianen Schlafperiode sind Tab. 10 zu entnehmen.

Die Stadien W, A und B verdienen keine nähere Betrachtung.

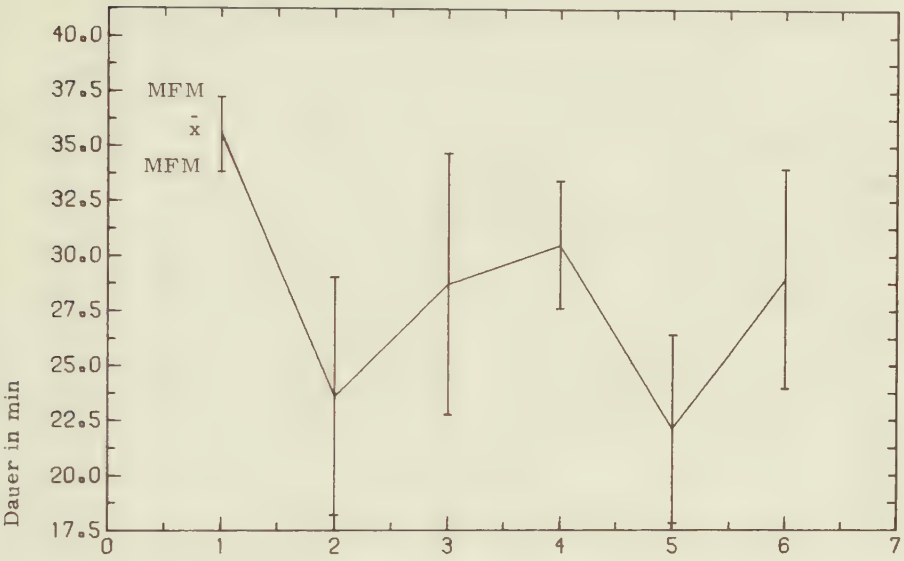
In Plotter 16 erkennen wir die deutliche Verkürzung des leichten Schlafes in jenen Serien, in welchen das Präparat gegeben wurde. Von der ersten zur zweiten Serie nimmt Stadium C von 35.53 min auf 23.61 min ab. In den beiden nächsten Serien erfolgt ein erneuter Anstieg auf rund 30 min. In der vorletzten Serie verbringen unsere Schläfer 22.13 min im leichten Schlaf. Der Wert für Serie VI beträgt rund 29 min.

Tab. 9: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) der Dauern der einzelnen ultradianen Schlafperioden (P) in min

Serie	P	Für Serien I-III $\bar{x}$	s	Serie	P	Für Serien IV - VI $\bar{x}$	s
I	1	130.31	19.33	IV	1	119.62	26.03
	2	99.89	11.74		2	104.65	25.55
	3	100.06	19.20		3	113.23	20.89
	4	89.33	19.91		4	88.44	11.44
	5	63.44	17.47		5	71.38	22.03
	6	33.22	16.89		6	41.60	38.92
II	1	108.33	30.58	V	1	114.50	30.15
	2	100.28	5.03		2	107.71	19.27
	3	104.50	25.20		3	94.59	22.69
	4	104.39	14.84		4	87.50	15.97
	5	75.47	12.71		5	62.17	19.15
	6	20.25	25.20		6	39.93	33.06
III	1	126.50	32.33	VI	1	144.67	54.15
	2	114.72	47.43		2	111.34	21.83
	3	100.17	21.87		3	103.68	13.60
	4	93.86	19.26		4	80.74	23.04
	5	62.72	27.43		5	55.25	19.44
	6	34.50	0.71		6	zu wenig Prob.	

Tab.10: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) der Dauern der einzelnen Schlafstadien in min während der ersten ultradianen Schlafperiode (P_1)

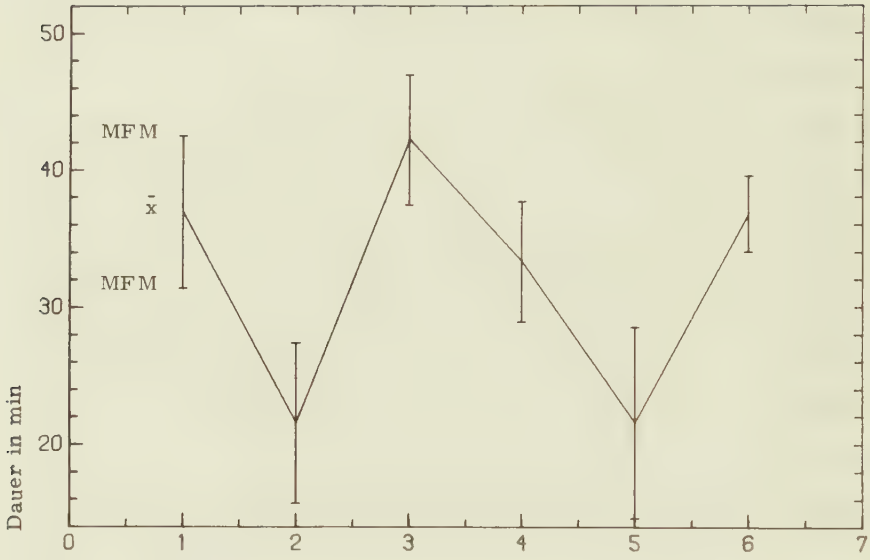
Serie	Größe		Schlafstadien in min						
		Total	W	A	B	C	D	E	T
I	$\bar{x}$	130.31	17.39	4.19	3.42	35.53	14.42	36.94	18.42
	s	19.33	7.94	3.21	3.81	4.19	6.01	13.64	6.49
II	$\bar{x}$	108.33	16.44	3.72	3.56	23.61	9.22	21.56	30.22
	s	30.58	15.44	2.40	2.12	13.28	8.63	14.32	24.11
III	$\bar{x}$	126.50	19.33	2.17	2.83	28.72	15.00	42.22	16.22
	s	32.33	17.70	0.72	1.64	14.65	9.91	11.70	8.92
IV	$\bar{x}$	119.62	21.08	3.67	7.31	30.52	7.17	33.33	16.54
	s	26.03	14.72	2.37	4.38	8.22	2.90	12.44	7.02
V	$\bar{x}$	111.50	26.13	2.42	3.13	22.13	13.75	21.58	25.38
	s	30.15	21.73	2.08	2.33	12.21	7.34	19.67	10.56
VI	$\bar{x}$	144.67	44.33	3.27	4.90	28.98	10.59	36.81	15.78
	s	54.15	44.20	1.47	5.15	14.22	6.21	7.77	6.75



Plotter 16: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums C während der ersten ultradianen Schlafperiode für alle Serien

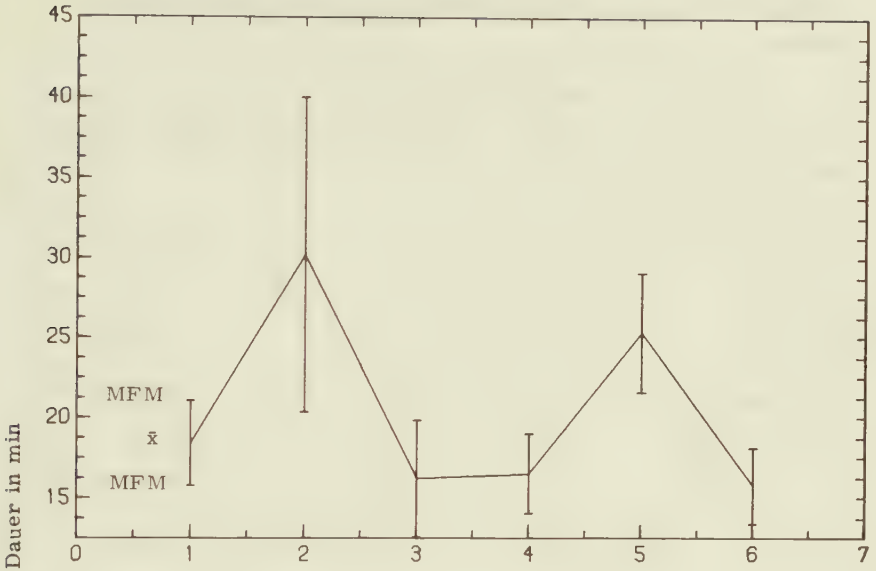
Weitere Besonderheiten fallen im Tiefschlafstadium (Plotter 17) auf. Hier erfährt Stadium E eine wesentliche Verkürzung in den Verumserien. Von 36.94 min in der ersten fällt die Dauer des Tiefschlafs auf 21.56 min in der zweiten Serie ab. Die Abbildung zeigt eine abermalige Verkürzung des Stadiums E, diesmal auf 22,58 min, nach Gabe der doppelten Menge Melperon. Die restlichen Werte liegen zum Teil weit über 30 min.

Die Differenzen zwischen Placebo- und Verumverabreichung betragen zwischen manchen Serien über 20 min.



Plotter 17: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) des Stadiums E während der ersten ultradianen Schlafperiode für alle Serien

Plotter 18 ist gekennzeichnet durch die umgekehrte Situation wie beim Tiefschlaf. Die REM-Phasendauern sind in der zweiten und fünften Serie, dort wo der Tiefschlaf eine starke Reduktion erfährt, erheblich verlängert. 25 mg des Präparats bringen einen höheren Zuwachs (knapp 5 min), allerdings auch eine ungewöhnlich breite Streuung um den Mittelwert. Von 18.42 min in Serie I steigt die Dauer des desynchronisierten Schlafes auf über 30 min an. Ein zweiter Gipfel wird in der vorletzten Serie mit 25.38 min erreicht. Alle anderen Traumdauern bewegen sich weit unter 20 min.

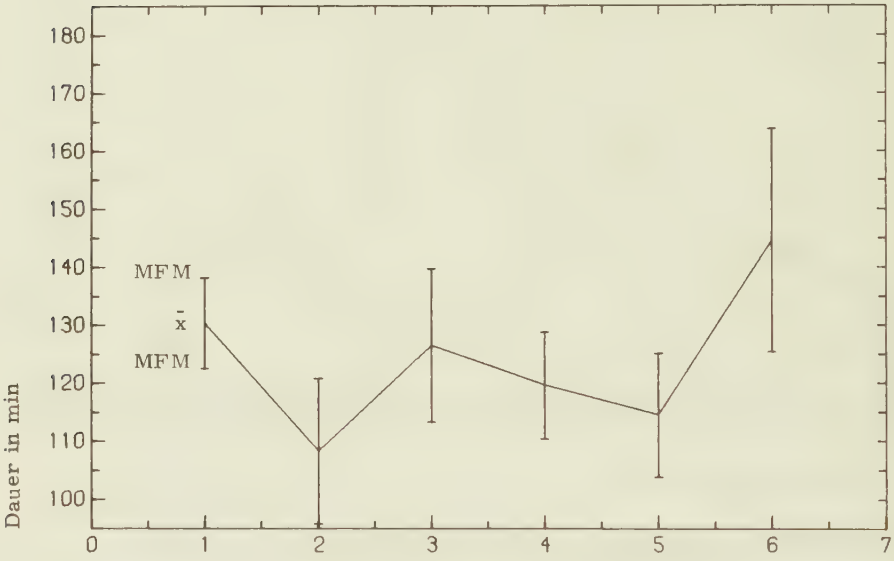


Plotter 18: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) des Stadiums T während der ersten ultradianen Schlafperiode für alle Serien

Die Periodendauer, auf die wir schon oben kurz eingingen, wird in Plotter 19 illustriert. Die kleinsten Werte besitzen die beiden Verumserien. Wie schon bei den Latenzzeiten dargelegt, wird der Beginn des Traumstadiums dort in einem viel kürzeren Zeitraum erreicht. Obwohl unter Melperon die Traumdauer verlängert ist, muß die gesamte ultradiane Schlafperiode verkürzt sein, da die Traumdauer nicht einen derart drastischen Zuwachs erfuhr, wie sich die Latenzzeit bis zur ersten Traumperiode verkürzte.

Die lange Periodendauer in der letzten Serie erklärt sich aus den verlängerten Latenzzeiten bis zum Erreichen der verschiedenen Schlaf-

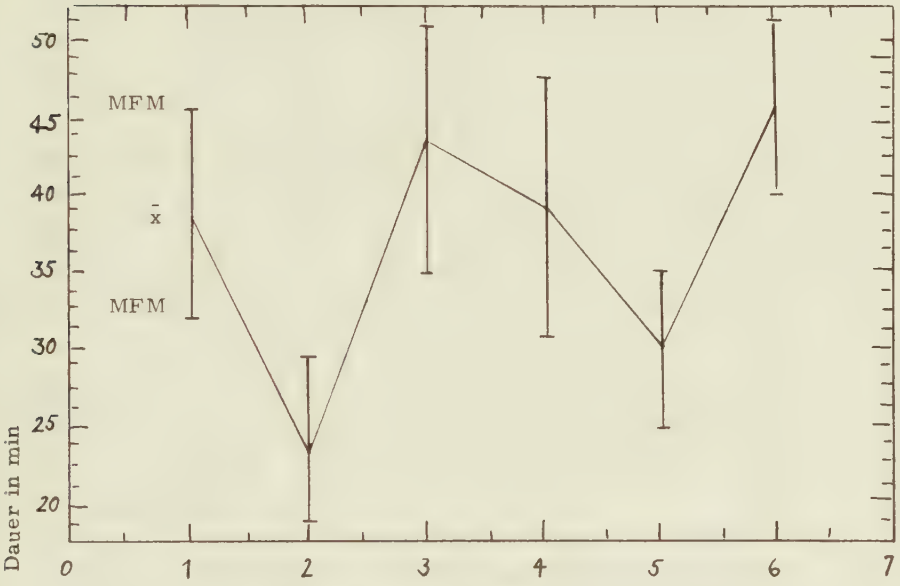
tiefen. Hier wird die erste Traumphase erst nach rund 117 min begonnen.



Plotter 19: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Periodendauern während der ersten ultradianen Schlafperiode für alle Serien

8b) Zweite ultradiane Schlafperiode (P_2)

Ebenso wie in der ersten, werden auch in der zweiten ultradianen Schlafperiode die Dauern des leichten Schlafes unter Verumeinfluß erheblich verkürzt (siehe Tab. 11).



Reihenfolge der Serien

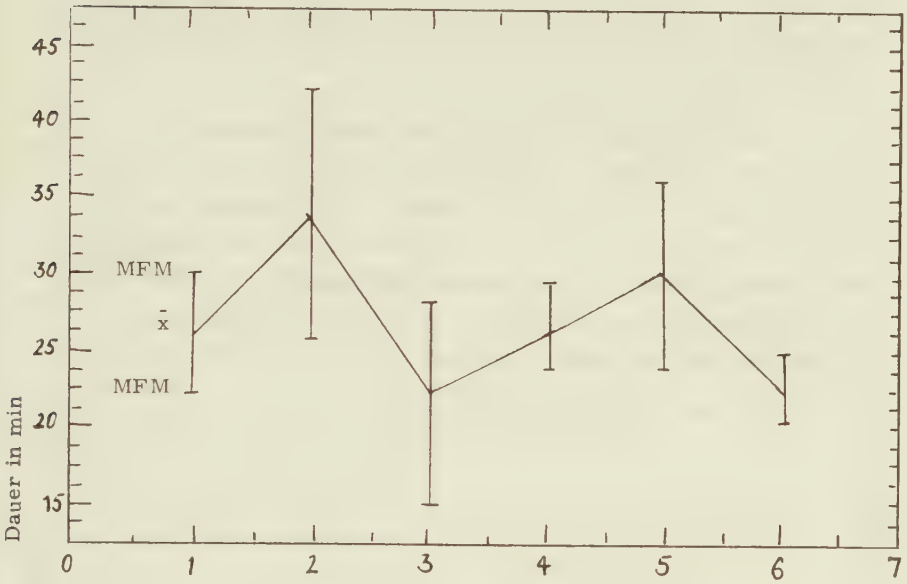
Plotter 20: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums C während der zweiten ultradianen Schlafperiode für alle Serien

Von 38.72 min in Serie I (Plotter 20) fällt die Dauer des C-Stadiums unter 25 mg Melperon auf 23.94 min ab, d.h. der leichte Schlaf wird um rund 15 min vermindert. Eine wesentliche Depression findet unter 50 mg des Butyrophenons statt: Von 38.14 min in Serie IV fällt der

Tab. 11: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) der Dauern der einzelnen Schlafstadien in min während der zweiten ultradianen Schlafperiode (P_2)

Serie	Größe		Schlafstadien in min						
		Total	W	A	B	C	D	E	T
I	$\bar{x}$	99.89	0.00	0.00	0.22	38.72	8.33	25.92	26.69
	s	11.74	0.00	0.00	0.54	13.03	3.57	7.53	6.50
II	$\bar{x}$	100.28	0.00	0.00	0.06	23.94	12.39	33.39	30.50
	s	5.03	0.00	0.00	0.13	10.71	7.88	18.32	10.68
III	$\bar{x}$	114.72	11.61	0.00	0.44	43.17	11.22	21.94	26.33
	s	47.73	27.79	0.00	1.09	18.71	8.98	15.58	8.75
IV	$\bar{x}$	104.65	1.04	0.00	1.92	38.14	11.02	25.92	26.60
	s	25.55	2.16	0.00	4.90	18.51	4.39	6.96	8.73
V	$\bar{x}$	107.71	3.92	0.00	1.29	29.54	11.92	29.83	31.21
	s	19.27	6.30	0.00	1.64	14.86	9.34	12.56	9.05
VI	$\bar{x}$	111.34	2.81	0.00	0.22	46.92	11.34	22.44	27.62
	s	21.83	5.30	0.00	0.42	14.41	7.16	4.25	11.46

leichte Schlaf in Serie V auf 29.54 min. Die letzte Serie erreicht den höchsten Wert mit 46.92 min.



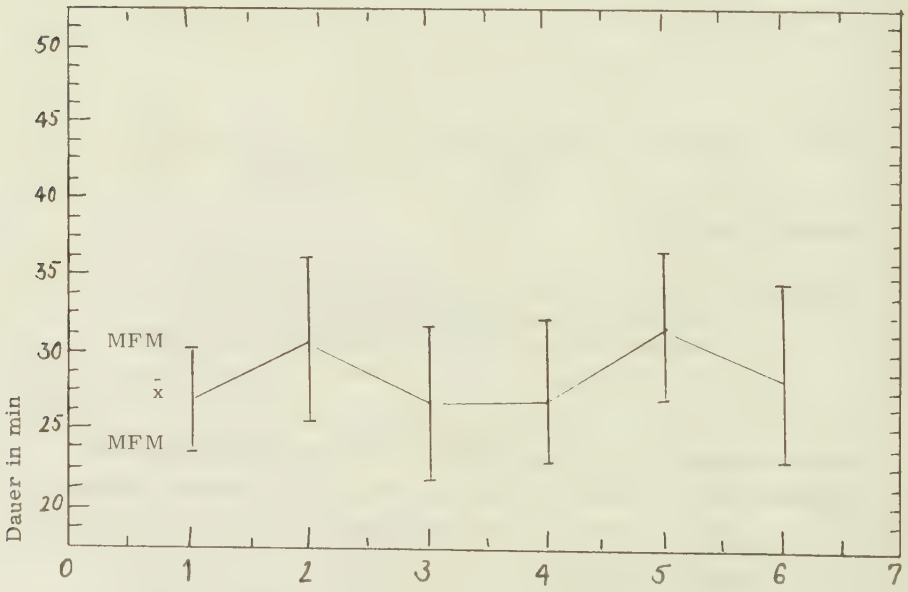
Plotter 21: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums E während der zweiten ultradianen Schlafperiode für alle Serien

Dagegen unterscheiden sich die beiden ersten Perioden bezüglich des Tiefschlafs ganz erheblich (Plotter 21). Während in der ersten Schlafperiode eine starke Verkürzung des Tiefschlafs vorlag, erhält Stadium E in der zweiten ultradianen Schlafperiode Zuwachs. Von 25.92 min in der ersten Serie steigt die Dauer der zweiten auf 33.39 min an. In Serie III erfolgt ein Abfall auf etwas über 20 min, Serie IV liegt bei

25.92 min. Unter 50 mg Melperon beansprucht der Tiefschlaf 29.83 min, die letzte Serie verliert gegenüber der vorhergehenden über 7 min.

Die Traumdauern werden durch das Psychopharmakon leicht verlängert (Plotter 22), erreichen aber nicht mehr die deutlichen Unterschiede der ersten ultradianen Schlafperiode.

Wenn wir die beiden soeben besprochenen Schlafperioden mit den Nachtdritteln vergleichen, so liegt folgender Schluß nahe: Der Tiefschlaf verlängert sich nicht erst im zweiten Drittel, sondern bereits in der zweiten Schlafperiode. In unserem Versuch dauerte ein Nachtdrittel rund 162 min, die erste Schlafperiode jedoch nur 130 min. Der Tiefschlaf muß sich also ab der 130. Minute, d.h. mit Beginn der zweiten Schlafperiode, verlängert haben und nicht erst im zweiten Drittel.

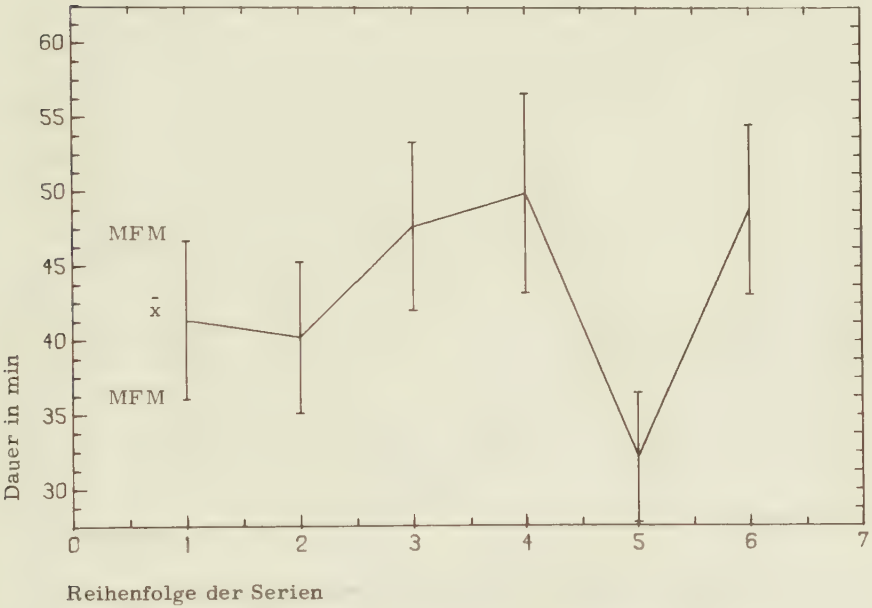


Plotter 22: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums T während der zweiten ultradianen Schlafperiode für alle Serien

8c) Dritte ultradiane Schlafperiode (P_3)

Die Stadien W, A und B verhalten sich indifferent.

Das Stadium des leichten Schlafes (Plotter 23) ist unter 25 mg Melperon nur leicht, unter 50 mg jedoch viel stärker vermindert. In Serie V beträgt die Dauer des Stadiums C nur 32.13 min, während sie in allen anderen Serien über 40 min, teilweise knapp 50 min beträgt.

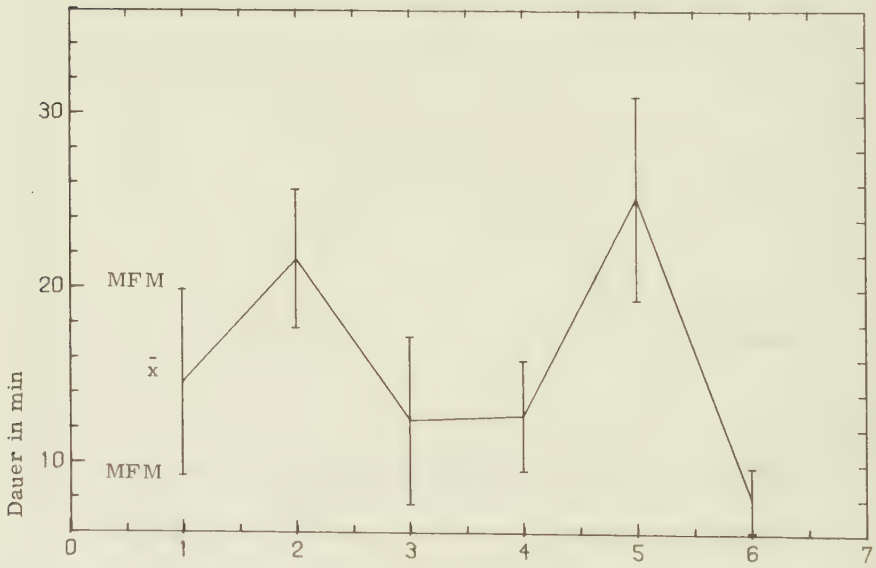


Plotter 23: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums C während der dritten ultradianen Schlafperiode für alle Serien

Die dritte Schlafperiode setzt bezüglich des Tiefschlafs die schon in der zweiten Periode festzustellende Tendenz fort. Stadium E (Plotter 24) ist in den Serien II und V erheblich angewachsen. Von 14.67 min

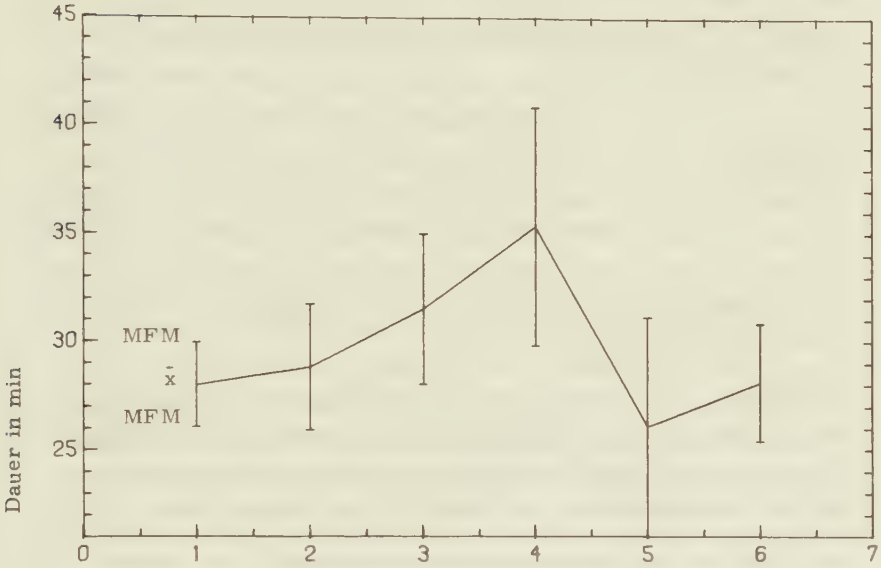
in der ersten Serie verlängert sich der tiefe Schlaf auf 21.67 min in der zweiten. Der Wert in Serie III beträgt 12.44 min, jener in IV 12.73 min. In der fünften Serie beobachtet man einen Anstieg auf 25.21 min, also auf rund das Doppelte. Die sechste Serie zeigt eine extreme Reduktion auf 8 min.

Während also das Stadium C unter der kleineren Dosis geringgradiger vermindert ist, zeigt sich im Tiefschlafstadium das umgekehrte Phänomen.



Plotter 24: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums E während der dritten ultradianen Schlafperiode für alle Serien

Die Traumphasen (Plotter 25) verlängern sich in der dritten Schlafperiode nicht mehr; die Tendenz der Nivellierung der paradoxen Schlafdauern, die sich schon in der zweiten Schlafperiode ankündigte, wird in P_3 noch in verstärktem Maße fortgesetzt; in Serie V findet



Plotter 25: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Dauern des Stadiums T während der dritten ultradianen Schlafperiode für alle Serien

sich sogar der niedrigste Mittelwert. Die REM-Phasendauern in der ersten und zweiten Serie sind nahezu gleich. Die dritte Serie bringt einen Anstieg um rund 3 min auf 31.50 min. Während die vierte Serie einen Traumanteil von 35.30 min besitzt, fällt dieser Wert in Serie V auf 26 min ab. Die Dauer der letzten beträgt 28.10 min.

Die Periodendauer läßt keine Interpretationen zu.

8d) Vierte ultradiane Schlafperiode (P_4)

Während man bei Verabreichung von Melperon den leichten Schlaf in der dritten Periode noch verkürzt sah, verhält er sich hier uncharakteristisch. Eine leichte Reduktion ist nur unter der stärkeren Desis festzustellen.

Viel wichtiger erscheint der Anstieg der Tiefschlafdauer in der zweiten und fünften Serie. In Serie I beansprucht Stadium E nur 3.72 min. 25 mg Melperon verlängern den Tiefschlaf auf 14.17 min, das ist mehr als das Dreifache. Nur noch 5.36 min beträgt der Anteil in der dritten, 10.64 min in der vierten Untersuchungsserie. Die fünfte verzeichnet einen Anstieg auf 16.02 min, im sechsten Abschnitt dauert Stadium E 5.68 min.

Beträchtlich verlängern sich auch die Traumdauern, obwohl die längste REM-Phase in der dritten Serie vorkommt. Die Frage, ob das Neuroleptikum bis in diese Placeboserie nachwirkt, muß verneint werden, da eine derartige Wirkung nur vereinzelt nachgewiesen werden kann.

Der Effekt von Melperon läßt sich jedoch tendentiell bis in diese Schlafperiode hineinverfolgen.

8e) Fünfte ultradiane Schlafperiode (P_5)

Hier wird der leichte Schlaf nicht mehr eindeutig beeinflußt.

Auch der Tiefschlaf verliert in dieser Periode seine vorher klare Charakteristik. Die Stadiendauern sind zwar unter Verum leicht, jedoch bei weitem nicht signifikant verlängert.

Die Traumdauern sind unter Melperon ebenfalls leicht angehoben.

Auch die anderen Parameter dieser Schlafperiode verhalten sich uneinheitlich.

8f) Sechste ultradiane Schlafperiode (P_6)

Diese Schlafperiode wird nur noch von wenigen Probanden erreicht, sodaß sowohl die verschiedenen Stadien als auch die Werte der Stadienwechsel sich uncharakteristisch verhalten.

9. Häufigkeit des nächtlichen Erwachens

In Tab. 12 ist die Häufigkeit des Aufwachens während der ganzen Nacht aus den verschiedenen Stadien angegeben- Da der Mensch pro Nacht im Durchschnitt 1.2 mal erwacht (Jovanovic 1974 b), liegen unsere Werte im Normbereich. Bezüglich der Verumserien treten keine statistischen Unterschiede auf. In der zweiten, aber auch in der dritten Serie liegt die Häufigkeit des nächtlichen Erwachens etwas niedriger.

10. Dauer des Wachseins (W) in Minuten nach nächtlichem Erwachen

Obwohl sehr unterschiedliche Wachdauern in den einzelnen Serien ermittelt werden (siehe Tab. 13), stellen wir bis auf eine Ausnahme keine statistischen Unterschiede fest. In Serie II ist die wachgelegene Zeitdauer nach nächtlichem Erwachen aus Stadium C deutlich geringer als in der ersten Serie ($p < 0.05$).

Auffällig ist der durchschnittlich höhere Mittelwert der drei letzten

Tab. 12: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aus verschiedenen Schlafstadien während der gesamten Nacht

Serie	Größe	Total	Häufigkeit des Aufwachens aus:					
			A	B	C	D	E	T
I	$\bar{x}$	1.23	0.00	0.00	0.72	0.06	0.06	0.39
	s	1.33	0.00	0.00	0.44	0.14	0.14	0.65
II	$\bar{x}$	0.66	0.05	0.05	0.28	0.06	0.00	0.22
	s	1.08	0.14	0.14	0.39	0.14	0.00	0.27
III	$\bar{x}$	0.56	0.00	0.00	0.28	0.00	0.00	0.22
	s	0.72	0.00	0.00	0.39	0.00	0.00	0.33
IV	$\bar{x}$	1.24	0.04	0.00	0.77	0.10	0.00	0.33
	s	1.92	0.12	0.00	1.04	0.20	0.00	0.56
V	$\bar{x}$	1.25	0.00	0.00	0.50	0.04	0.08	0.63
	s	1.75	0.00	0.00	0.78	0.12	0.15	0.70
VI	$\bar{x}$	1.27	0.00	0.07	0.73	0.13	0.06	0.28
	s	1.60	0.00	0.14	0.56	0.35	0.12	0.43

Tab. 13: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) der Dauer des Wachseins (W) nach nächtlichem Erwachen aus den verschiedenen Schlafstadien in Minuten

Serie	Größe		Dauer des Wachseins in min nach dem Aufwachen aus Stadium:					
		Total	A	B	C	D	E	T
I	$\bar{x}$	13.49	0.00	0.00	6.33	0.44	0.11	6.61
	s	20.12	0.00	0.00	6.60	1.09	0.27	12.16
II	$\bar{x}$	3.94	0.83	0.22	1.44	0.06	0.00	1.39
	s	6.84	2.04	0.54	2.18	0.14	0.00	1.96
III	$\bar{x}$	4.56	0.00	0.00	3.39	0.00	0.00	1.17
	s	5.76	0.00	0.00	4.29	0.00	0.00	1.47
IV	$\bar{x}$	22.11	1.67	0.00	14.77	2.71	0.00	2.96
	s	43.89	4.71	0.00	27.19	5.03	0.00	6.96
V	$\bar{x}$	21.30	0.00	0.00	9.63	0.50	0.79	10.38
	s	36.14	0.00	0.00	17.52	1.41	1.49	15.72
VI	$\bar{x}$	29.01	0.00	1.51	14.28	1.88	0.13	10.31
	s	36.72	0.00	3.43	11.86	5.30	0.27	15.86

Serien im Vergleich zur ersten Hälfte des Versuchs. Eine Deutung dieses Phänomens ist nur sehr schwer möglich. Einen Hinweis könnten die ausgewerteten Fragebögen geben, in denen die Frage nach psychischen Konflikten während des Tages auffallend häufiger mit "ja" beantwortet wurde. Da wir Trauminhalte während dieses Versuches weder abriefen noch auswerteten, ist keine nähere Deutung dieses höheren Mittelwertes der Serien IV bis VI im Vergleich zur Serie I bis III möglich.

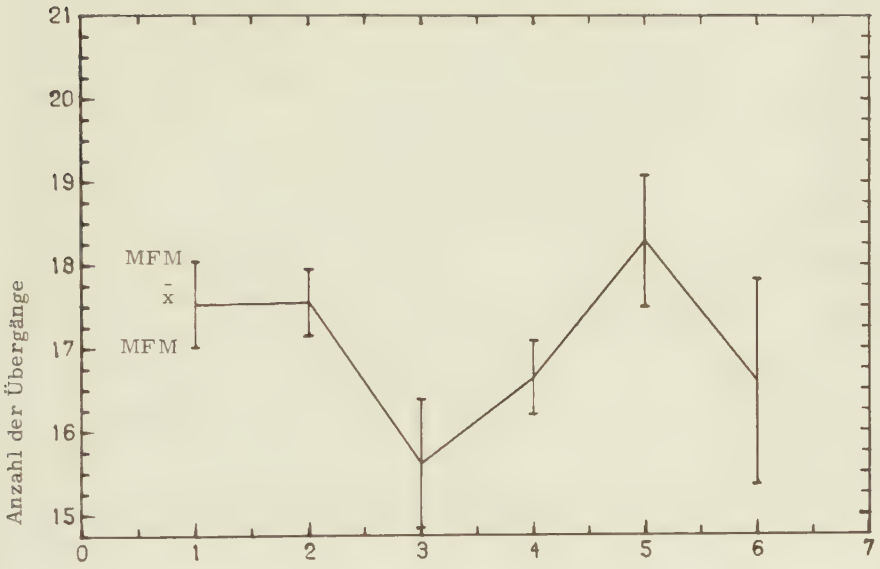
11. Stadienwechsel während des Schlafes

In Plotter 26 sind die Stadienwechsel in Richtung der Schlafvertiefung, in Plotter 27 in Richtung der Schlafverflachung für die gesamte Schlafdauer dargestellt.

Unter Verumgabe ist die Anzahl der Übergänge nach beiden Richtungen hin erhöht. In der zweiten Serie werden in Richtung Schlafvertiefung die Stadien 17.56 mal, in der fünften 18.29 mal gewechselt. Unter der niedrigen Dosierung liegt keine Signifikanz vor, hingegen bei der höheren, da in Serie IV die Anzahl der Stadienwechsel nur 16.67 beträgt ($p < 0.025$).

Ähnliche Verhältnisse finden wir in Richtung Schlafverflachung. In Serie IV wird das Stadium 11.42 mal gewechselt, in Serie V 12.71 mal ($p < 0.05$). Die Anzahl der Stadienwechsel in der letzten Serie entspricht ungefähr jener in der vierten Untersuchungsserie. Insgesamt stellen wir fest, unter beiden Dosierungen erhöht sich die Anzahl der Stadienübergänge. Unter 50 mg Melperon wird ein besonders starker Zuwachs erreicht, welcher sich in statistischen Unterschieden niederschlägt.

Im ersten Nachtdrittel zeigen die Stadienwechsel in Richtung Schlaf-

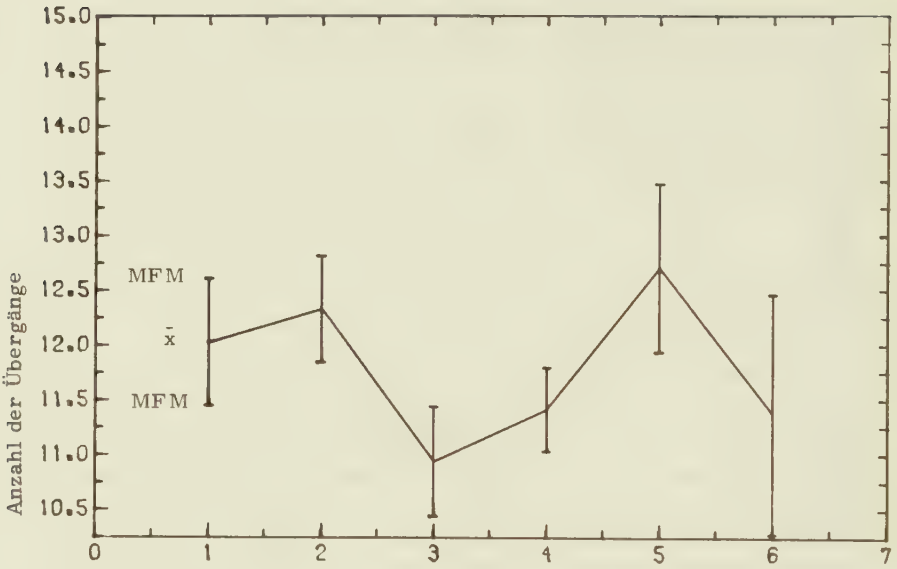


Plotter 26: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Anzahl der Stadienwechsel in Richtung Schlafvertiefung während der ganzen Nacht für alle Serien

verflachung unterschiedliche Werte, sodaß die Illustration nicht nötig erscheint. Die Stadienwechsel in Richtung Schlafvertiefung sind unter Melperongabe numerisch geringer als unter Placeboeinwirkung.

Die Stadienwechsel während des zweiten Nachtdrittels sind in den Plottern 28 und 29 veranschaulicht.

Im Vergleich zum ersten Nachtdrittel fällt die geringere Anzahl der Stadienwechsel des mittleren Drittels in Richtung Schlafvertiefung

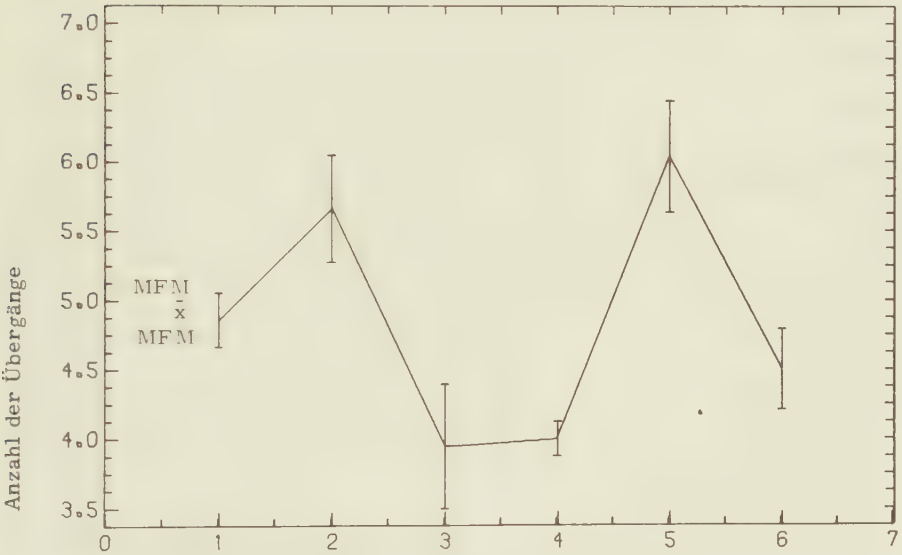


Plotter 27: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Anzahl der Stadienwechsel in Richtung Schlafverflachung während der ganzen Nacht für alle Serien

auf (Differenz 2-4 Stadienwechsel).

Schon auf den ersten Blick stellt man fest, daß die Wechsel von einem Stadium zum anderen gerade dort zunehmen, wo wir in unserer Untersuchung die Prüfsubstanz verabreichten. Die Unterschiede sind deutlicher in Richtung Schlafvertiefung; bei Vergleichen zwischen Placebo und Verum wird immer Signifikanz erreicht. Bezüglich der Schlafverflachung erweist sich nur der Wert zwischen der vierten und fünften Serie als signifikant. Auch in der zweiten Serie ist die Anzahl

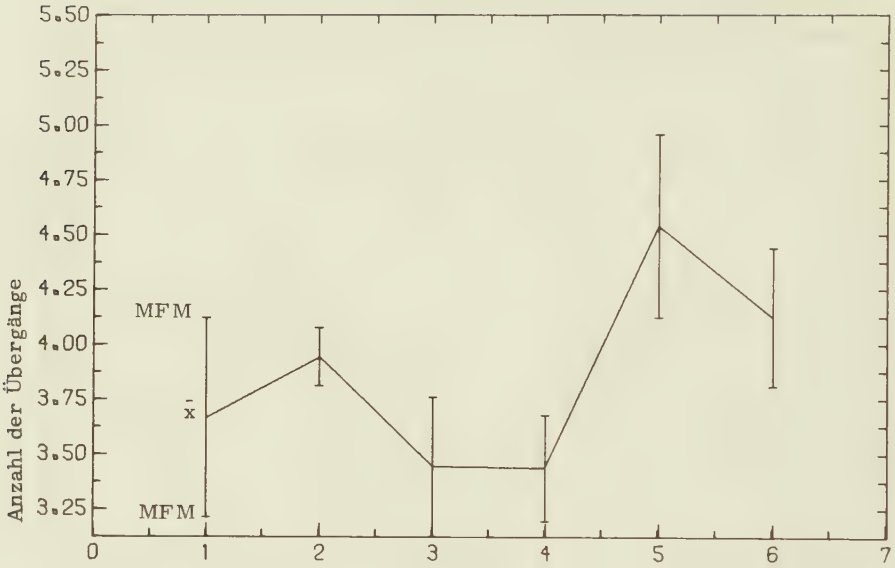
der Stadienwechsel relativ hoch, erreicht jedoch nicht die der letzten Serie.



Plotter 28: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Anzahl der Stadienwechsel in Richtung Schlafvertiefung während des zweiten Nachtdrittels für alle Serien

Die Tendenz, die wir schon bei den Stadienwechsel der gesamten Nacht feststellten, zeigt sich im mittleren Nachtdrittel noch sehr viel deutlicher.

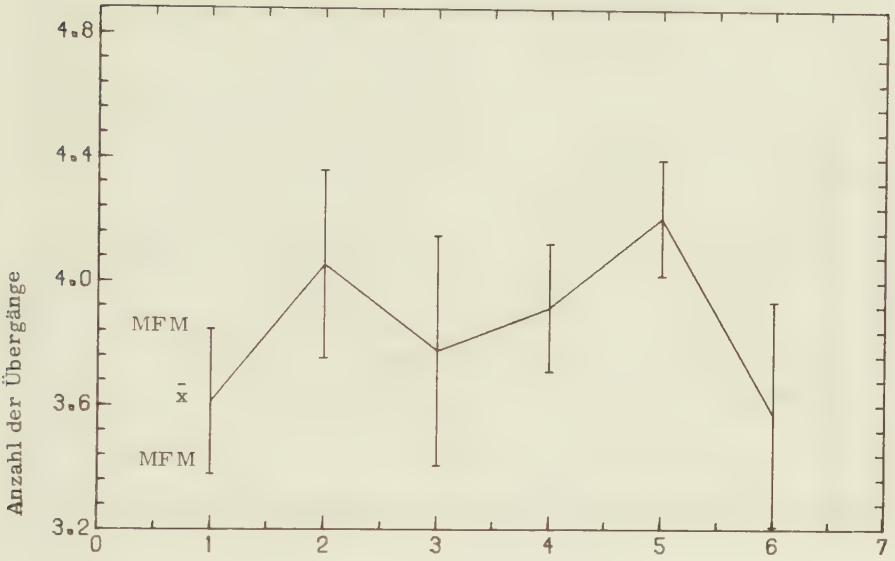
Im letzten Drittel wird der Befund des mittleren sowie der gesamten Nacht bestätigt. Betrachten wir zunächst die Schlafvertiefung in Plotter 30: Unter Psychopharmakonverabreichung erreichen die



Plotter 29: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Stadienwechsel in Richtung Schlafverflachung während des zweiten Nachtdrittels für alle Serien

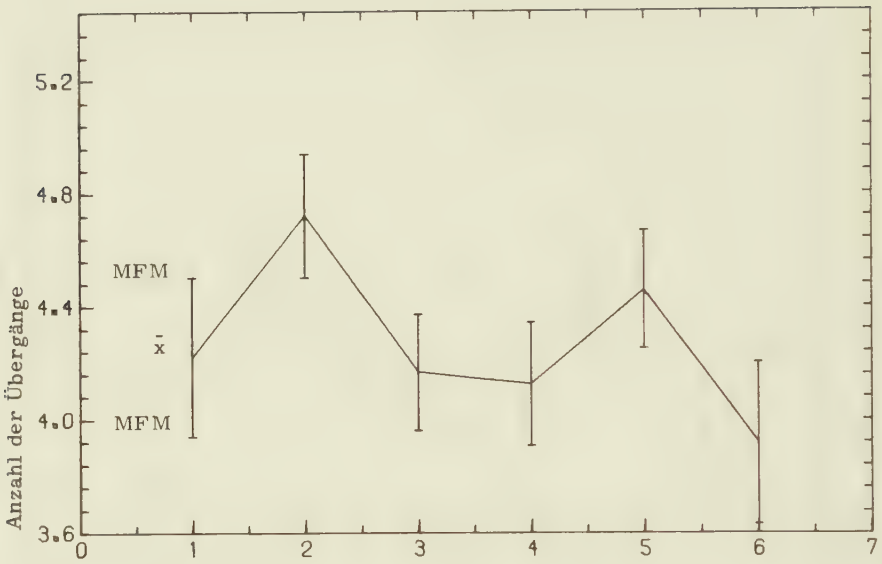
Probanden die höchsten Mittelwerte. Die Unterschiede zwischen den beiden ersten Serien sind wiederum signifikant.

In Richtung der Schlafverflachung (Plotter 31) wird in Serie II das Stadium 4.72 mal, in der nächsten 4.16 mal gewechselt. Der höchste Wert unter Placebo liegt bei 4.22 (erste Serie).



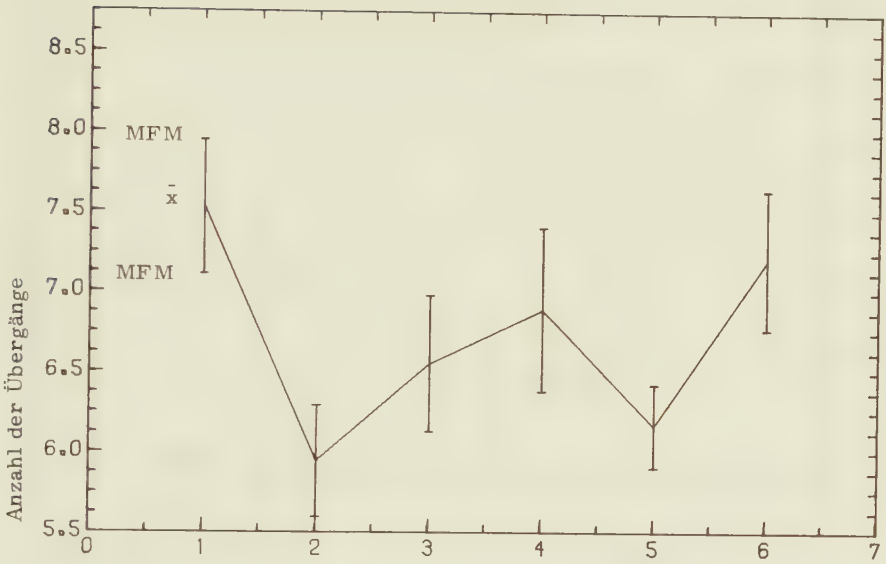
Plotter 30: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MGM) der Anzahl der Stadienwechsel in Richtung Schlafvertiefung während des letzten Nachtdrittels für alle Serien

Plotter 32 und 33 zeigen die Verhältnisse in der ersten ultradianen Schlafperiode. In den Serien, in denen der Tiefschlaf und die Traumdauer verlängert war, d.h. also die Serien unter Verumverabreichung, ist die Anzahl der Stadienwechsel erniedrigt. Betrachten wir die Wechsel in Richtung Schlafvertiefung, so beträgt die Anzahl der ersten Serie 7.53, die der zweiten nur 5.94 ($p < 0.005$).



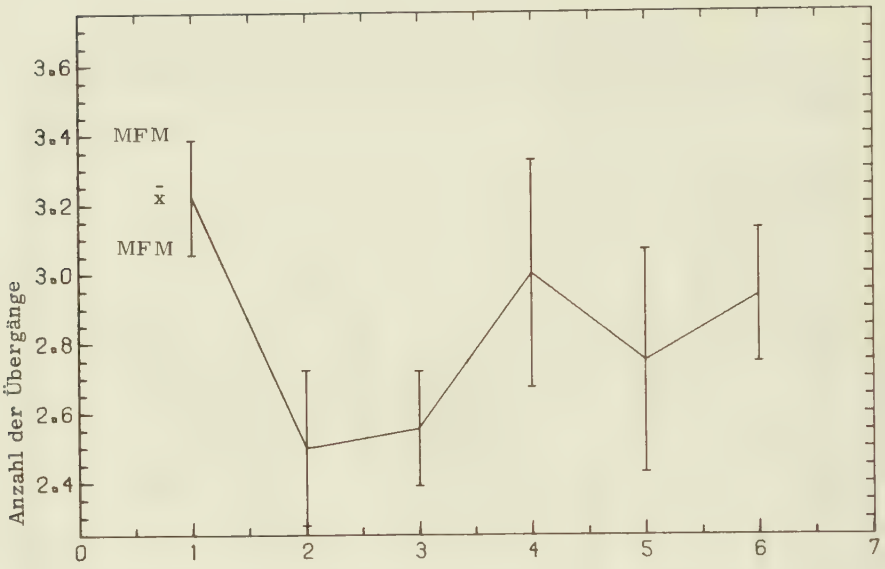
Plotter 31: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Anzahl der Stadienwechsel in Richtung Schlafverflachung während des letzten Nachtdrittels für alle Serien

In Serie IV werden die Stadien 6.90 mal gewechsel, in der fünften Serie 6.17 mal ($p < 0.05$). Signifikante Werte in Richtung der Schlafverflachung finden wir zwischen Serie I und II ($p < 0.025$). 2.52 mal wird das Stadium unter 25 mg, 2.75 mal unter 50 mg Melperon gewechselt.



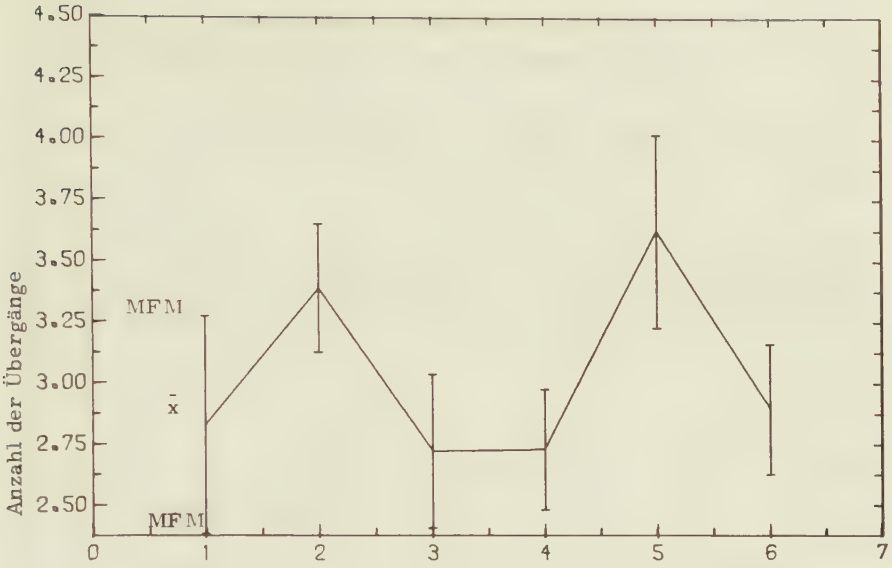
Plotter 32: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Anzahl der Stadienwechsel in Richtung Schlafvertiefung während der ersten ultradianen Schlafperiode für alle Serien

In der zweiten ultradianen Schlafperiode treten keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Stadienwechsel zwischen den einzelnen Serien auf; deshalb werden keine Plotters abgebildet. Die verminderte Anzahl der Stadienwechsel unter Verumgabe, wie sie in der ersten Schlafperiode beobachtet werden konnte, ist in der zweiten Schlafperiode nicht mehr nachweisbar.



Plotter 33: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Anzahl der Stadienwechsel in Richtung Schlafverflachung während der ersten ultradianen Schlafperiode für alle Serien

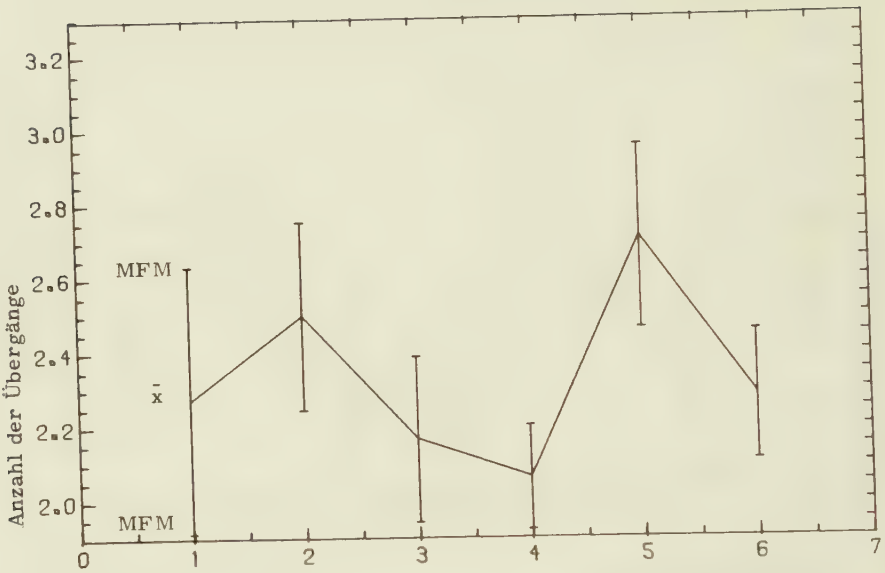
Die dritte ultradiane Schlafperiode zeigt das Bild, das wir schon im mittleren und letzten Nachtdrittel beobachteten. Sowohl in Richtung Schlafvertiefung (Plotter 34) als auch in Richtung Schlafverflachung (Plotter 35) sind die Stadienwechsel unter Melperon erhöht. Dort, wo also der Tiefschlaf (zweites und letztes Nachtdrittel) und nicht die Traumdauer (wie z.B. im ersten Nachtdrittel) verlängert wird, kommt es zu einer vermehrten Häufigkeit der Stadienwechsel unter der Verabreichung des Butyrophenonderivates.



Plotter 34: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Anzahl der Stadienwechsel in Richtung Schlafvertiefung während der dritten ultradianen Schlafperiode für alle Serien

Die vierte ultradiane Schlafperiode unterscheidet sich nicht von der vorhergehenden. Unter Melperon sind die Stadienwechsel nach beiden Richtungen hin angehoben.

In der fünften und sechsten Schlafperiode wird das Bild, das die zweite bis vierte Schlafperiode auszeichnete, verwischt, da manche Probanden mit weniger Schlafperioden auskommen oder andere während dieser morgendlichen Schlafperioden aufwachen.



Plotter 35: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (MFM) der Anzahl der Stadienwechsel in Richtung Schlafverflachung während der dritten ultradianen Schlafperiode für alle Serien

Insgesamt stellen wir eine Erhöhung der Stadienwechsel in jenen Serien fest, in denen wir unser Butyrophenonderivat verabreichten. Eine Ausnahme hiervon macht nur die erste ultradiane Schlafperiode, wo die desynchronisierten Schlafdauern deutlich verlängert waren. Wo die Dauer des Tiefschlafs verlängert war, finden wir auch die Anzahl der Stadienwechsel erhöht.

B) Vergleich der einzelnen Parameter innerhalb der Frühlingsgruppe

1. Gesamtschlafdauer (GSD), relative Schlafdauer (RSD) und tatsächliche Schlafdauer (TSD)

Bei der Ausarbeitung der GSD, der RSD sowie der TSD konnten keine signifikanten Unterschiede errechnet werden, obwohl wie oben beschrieben, die RSD und die TSD in den Serien IV bis VI leicht vermindert waren.

2. Dauer der einzelnen Schlafstadien während der gesamten Nacht

Bei der Untersuchung auf Signifikanz mit Hilfe des Studentschen t-Testes zeigen sich oft erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Serien. Tab. 14 faßt die verschiedenen Irrtumswahrscheinlichkeiten zusammen. Vergleicht man diese Tabelle mit den entsprechenden Plotters, so kann man die Wirkung des Butyrophenonderivates folgendermaßen charakterisieren:

Signifikante Unterschiede findet man vor allem in den Stadien C, E und T. Die Stadiendauer des leichten Schlafes wird von der ersten zur zweiten Serie hochsignifikant reduziert, das gleiche gilt auch für den Vergleich der nachfolgenden Stadien. Unter der 50 mg-Dosierung sind die Unterschiede noch deutlicher ausgeprägt ($p < 0.005$). Ein in dieser Arbeit seltener Befund ist die Signifikanz zwischen beiden Verum-Dosierungen in diesem Stadium ($p < 0.025$), wobei die numerische Differenz rund 13 min beträgt. Bei der Besprechung des Tiefschlafstadiums tritt die höhere Dosierung in den Vordergrund. Unter 50 mg Melperon beansprucht Stadium E über 100 min. Obwohl der Tiefschlaf unserer Probanden auch unter 25 mg signifikant

Tab. 14: Signifikante Unterschiede ($p <$) der verglichenen Serien zwischen den Dauern der einzelnen Schlafstadien während der gesamten Nacht

Serie/ Serie	Schlafstadien						
	W	A	B	C	D	E	T
I/II				0.005		0.05	0.005
I/III				0.025			
II/III				0.025			0.005
IV/V				0.005	0.005	0.025	0.05
IV/VI	0.01			0.005		0.01	0.025
V/VI	0.025			0.025	0.05	0.005	
II/V				0.025			

verlängert ist, wird die Signifikanzgrenze zwischen den Verumserien nicht, zwischen Verum und Placebo jedoch deutlich erreicht.

Auch in der Traumphase lassen sich eindeutige Ergebnisse erkennen. Vergleicht man eine Placeboserie mit einer Butyrophenonserie, so ergibt sich nahezu jedes Mal ein hoher Signifikanzgrad; bei der Gegenüberstellung von Placeboserien untereinander werden statistisch verwertbare Ergebnisse vermißt. Auch beide Verumserien unterscheiden sich nicht um statistische Differenzen.

3. Latenzzeiten bis zum Erreichen verschiedener Schlaftiefen

Obwohl wir schon feststellten, daß die Schläfer die erste Traumphase unter Verum nach einer kürzeren Zeit erreichten, lassen sich signifikante Unterschiede nur unter der kleineren Dosierung erkennen. Die Latenzzeit bis zum Erreichen der ersten REM-Phase in Serie I beträgt rund 112 min; dieser Wert wird unter Melperon auf 78.11 min gesenkt ($p < 0.005$), um in der dritten Serie wieder auf 113 min anzusteigen ($p < 0.01$). Unter der höheren Dosis werden keine signifikanten Resultate erreicht.

Der Beginn der zweiten ultradianen Schlafperiode ist unter 25 mg des Butyrophenonderivates ebenfalls signifikant früher zu registrieren ($p < 0.05$). Die zweite Schlafperiode wird nach etwa 108 min erreicht, d.h. rund 22 min früher als unter Placebo.

4. Einzelne Nachtdrittel

Statistische Veränderungen sehen wir in den Stadien C, E und T (siehe Tab. 15).

Unter der niedrigen Dosis finden wir im ersten Nachtdrittel nur signifikante Unterschiede bezüglich der Traumdauern ($p < 0.005$). Unter 50 mg Melperon treten signifikante Werte sowohl im Stadium des paradoxen Schlafes als auch zumindest teilweise in den Stadien des leichten und tiefen Schlafes auf. Die Unterschiede zwischen den Placebo- und Verumserien in Bezug auf die Traumdauern sind ähnlich stark ausgeprägt wie unter der kleinen Dosis. Die REM-Phasendauern der beiden Verumserien unterscheiden sich um rund 8 min; dies ergibt jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Im zweiten Nachtdrittel ist vorwiegend der Tiefschlaf verändert. Während dieses Stadium im ersten Drittel auf Kosten der REM-Phasendauer verkürzt war, erhält es im mittleren Drittel einen bedeutenden Zuwachs. 25 mg des Neuroleptikums ergeben deutliche signifikante Veränderungen. Auch unter der doppelten Menge Melperon erkennen wir klar nachweisbare Effekte.

Signifikant vermindert ist das Stadium des leichten Schlafes unter der höheren Dosierung.

Im letzten Nachtdrittel ist die Charakteristik nicht mehr so klar erkennbar. In der zweiten Serie ist die Dauer des desynchronisierten Schlafes gegenüber der ersten statistisch erhöht ($p < 0.005$). Dafür ist der leichte Schlaf im selben Vergleich sehr stark erniedrigt ($p < 0.025$). Die Effekte bezüglich des Tiefschlafs lassen sich deutlicher unter 50 mg Melperon nachweisen, Stadium E erreicht den mit Abstand höchsten Wert in der vorletzten Serie, um in der letzten dann sehr stark abzufallen ($p < 0.05$ bis 0.005). Die Dauer des Stadiums C vermindert sich unter dieser Dosierung signifikant. Auch die Traumdauern zwischen den beiden Dosierungen sind hier ausnahmsweise so stark unterschiedlich, daß Signifikanz erreicht wird ($p < 0.05$).

Aus den dargelegten Ergebnissen erfolgt diese kurze Zusammenfassung: Betrachtet man das erste Nachtdrittel, so findet sich die Traumdauer in beiden Verumserien signifikant

Tab. 15: Signifikante Unterschiede ($p <$) der verglichenen Serien der Stadienanteile während der einzelnen Nachtdrittel (D)

Serie/ Serie	D	Schlafstadien						
		W	A	B	C	D	E	T
I/II	1							0.005
	2						0.05	
	3				0.025			0.005
I/III	1							
	2							
	3				0.05			0.05
II/III	1							0.005
	2				0.05		0.005	
	3	0.05						
IV/V	1				0.025	0.025	0.05	0.005
	2				0.005		0.025	
	3						0.05	
IV/VI	1			0.025				0.025
	2							
	3					0.05		
V/VI	1							0.005
	2				0.05		0.025	
	3	0.025		0.05	0.01		0.005	
II/V	1							
	2							
	3							0.05

verlängert, während der leichte und der tiefe Schlaf eine Verminderung erfahren. Zum Großteil lassen sich auch hier die Unterschiede statistisch sichern. Das mittlere Drittel zeigt die paradoxen Schlafdauern relativ uncharakteristisch. Der desynchronisierte Schlaf ist etwas, der leichte Schlaf signifikant verkürzt, während die Ausdehnung des Tiefschlafstadiums ebenfalls statistisch gesichert werden konnte. Im letzten Drittel vermindert sich der leichte Schlaf teilweise signifikant. Als Ausdruck einer Kompensation ist Stadium T mäßig, Stadium E jedoch stark verlängert, sodaß hier signifikante Unterschiede vorliegen.

5. Ultradiane Schlafperioden

Die signifikanten Unterschiede der ersten vier ultradianen Schlafperioden sind aus Tab. 16 abzulesen.

In der ersten ultradianen Periode sind die deutlichsten Veränderungen zu erkennen. Die Stadien des leichten und tiefen Schlafes unterscheiden sich signifikant, beide sind unter Verumverabreichung auf Kosten des Traumschlafes verkürzt. Obwohl der Traum unter Melperon sowohl in der zweiten als auch fünften Serie sehr stark verlängert ist, läßt sich ein statistischer Unterschied nach dem Studentschen t-Test nicht errechnen; lediglich die Gegenüberstellung der beiden letzten Serien zeigt Signifikanz.

In der zweiten ultradianen Periode wird der leichte Schlaf unter Verum teilweise signifikant vermindert. Im Gegensatz zur ersten Periode wird die Tiefschlafdauer jedoch beträchtlich angehoben. Auch der paradoxe Schlaf bekommt unter Butyrophenonverabreichung einen deutlichen Zuwachs; dies läßt sich jedoch nicht immer durch statistische Unterschiede erhärten.

Die dritte ultradiane Schlafperiode zeigt unter 25 mg Melperon Unter-

Tab. 16: Signifikante Unterschiede ($p <$) der verglichenen Serien zwischen den Schlafstadiendauern während der ersten vier ultradianen Schlafperioden (P)

Serie/ Serie	P	Schlafstadien						
		W	A	B	C	D	E	T
I/II	1				0.05		0.025	
	2							
	3							
	4						0.05	0.05
I/III	1							
	2							
	3							
	4							0.025
II/III	1							
	2				0.05		0.005	
	3							
	4							
IV/V	1			0.05	0.05	0.05		
	2							
	3				0.025			0.05
	4				0.05			0.05
IV/VI	1							
	2							
	3							
	4							0.05
V/VI	1						0.025	0.05
	2				0.025			
	3	0.05		0.05	0.025		0.025	
	4							0.05
II/V	1							
	2							
	3				0.05		0.05	
	4							

schiede, die jedoch keinen Signifikanzgrad erreichen. Unter der höheren Dosierung kommt es zu einer sehr starken Verkürzung des leichten Schlafes, was sich statistisch beweisen läßt ($p < 0.025$). Der Tiefschlaf unter dieser Dosis ist ebenfalls signifikant verlängert.

Die Traumphasendauern verhalten sich insgesamt uncharakteristisch.

Die Dauer des Tiefschlafes erfährt in der vierten ultradianen Schlafperiode teilweise einen signifikanten Zuwachs; starke Zunahme läßt sich auch für die REM-Dauer registrieren. Nur die dritte Serie zeigt nicht die allgemeine Tendenz, da hier gegenüber der zweiten die Traumdauer noch einmal um knapp 3 min ansteigt. Der Grundeffekt von Melperon bleibt auch in dieser Schlafperiode noch sichtbar.

Parameter, wie Häufigkeit des nächtlichen Erwachens und Dauer des Wachseins nach nächtlichem Erwachen, zeigen nur wenige signifikante Differenzen, die schon oben abgehandelt wurden, sodaß wir hier nicht näher darauf eingehen.

6. Stadienwechsel

Signifikante Unterschiede bei der Betrachtung der Stadienwechsel während der gesamten Nacht lassen sich zwischen der vierten und fünften Serie feststellen, sowohl in Richtung Schlafvertiefung als auch in Richtung Schlafverflachung. Der Signifikanzgrad ist in Richtung Schlafvertiefung höher ($p < 0.025$) (siehe Tab. 17). Während im ersten Drittel die Stadienübergänge unter Verum nicht erhöht sind, läßt sich dies für die folgenden Drittel beweisen ($p < 0.025$). In Richtung Schlafvertiefung sind signifikante Unterschiede im mittleren Nachtdrittel stärker ausgeprägt; das letzte Drittel zeigt dieselben Tendenzen, jedoch manifestiert sich eine höhere Irrtumswahrscheinlichkeit.

Unter den ultradianen Schlafperioden ermittelten wir statistische Unterschiede vorwiegend in der ersten und vierten Periode. Während in

Tab. 17: Signifikante Unterschiede ($p <$) der verglichenen Serien der Stadienwechsel in Richtung Schlafvertiefung (tief) und Schlafverflachung (flach) während der ganzen Nacht (N), der Nachtdrittel (D) sowie der ersten vier ultradianen Schlafperioden (P)

Serie/ Serie	N/D	Richtung tief	flach	P	Richtung tief	flach
	N			P1	0.005	0.025
	D1	0.025		P2		
I/II	D2			P3		
	D3	0.05		P4	0.01	
	N	0.025		P1	0.05	0.025
	D1	0.01		P2		
I/III	D2			P3		
	D3			P4		
	N			P1	0.01	
	D1			P2		
II/III	D2	0.025		P3		
	D3		0.025	P4	0.025	0.05
	N	0.025	0.05	P1	0.05	
	D1			P2		
IV/V	D2	0.005	0.01	P3		0.05
	D3			P4		
	N			P1		
	D1			P2		
IV/VI	D2			P3		
	D3			P4		
	N			P1	0.05	
	D1			P2		
V/VI	D2	0.025		P3		
	D3			P4	0.05	
	N			P1		
II/V	D1			P2		
	D2			P3		
	D3			P4		

der ersten die Anzahl der Stadienwechsel unter Verum sich signifikant verminderte, sind die Übergänge unter Butyrophenonverabreichung in der vierten ultradianen Schlafperiode stark erhöht.

Aus den dargelegten Ergebnissen resultiert die Feststellung, daß eine Erhöhung der Stadienwechsel sich dort manifestiert, wo sich der Untersucher mit einer verlängerten Tiefschlafdauer konfrontiert sieht.

C) Vergleich der einzelnen Parameter innerhalb der Sommergruppe

Die Resultate der Sommergruppe (Vergleichsgruppe) werden nur soweit im einzelnen dargestellt wie diese zum Vergleich mit denen der Frühlingsgruppe (Versuchsgruppe) notwendig sind.

Beide Gruppen wurden nach dem selben Programm statistisch ausgewertet und mit Hilfe von Studentschem t-Test für verbundene Stichproben sowie dem Wilcoxontest verifiziert.

1. Gesamtschlafdauer (GSD), relative Schlafdauer (RSD) und tatsächliche Schlafdauer (TSD)

Die Gesamtschlafdauer (GSD) in min, d.h. die Zeit des Im-Bett-Liegens, die der Registrierzeit entspricht, wird nicht verglichen, da die Probanden beider Gruppen am Ende der achten Schlafstunde geweckt wurden.

Die relative Schlafdauer (RSD) betrug bei der Vergleichsgruppe in der ersten Serie 454.8 min und unterscheidet sich nicht von der RSD der Versuchsgruppe. In Serie II belief sich die RSD auf 469.1 min, sodaß auch hier gegenüber der Versuchsgruppe keine Unterschiede bestehen.

In Serie III fand sich eine RSD von 441.0 min, die sich in der vierten Serie auf 436.9 min verringerte. In Serie V betrug sie 438.7 min und in der sechsten Serie 441.1 min.

In den ersten fünf Serien unterscheidet sich die RSD der Vergleichsgruppe nicht von der der Frühlingsgruppe. Nur in Serie VI erscheint die RSD der Vergleichsgruppe länger. Da in den jeweiligen letzten Serien kein Verum gegeben worden war, kann dieser Unterschied als zufällig angesehen werden.

Die tatsächliche Schlafdauer (TSD) belief sich in der ersten Serie auf 449.6 min, sodann auf 464.7 min in Serie II, auf 440.3 min in der dritten Serie, auf 424.0 min in der vierten Serie, sowie 424.9 min in der fünften und auf 426.2 min in der sechsten Serie. Außer in der letzten Serie sind alle Werte bei beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Der letzte Unterschied hängt mit dem Unterschied in der RSD zusammen und kann wie dort interpretiert werden.

2. Dauer der einzelnen Schlafstadien in Minuten während der gesamten Nacht

Das Wachsein (W) betrug bei der Vergleichsgruppe in der ersten Serie 26.2 min und verringerte sich in der zweiten Serie auf 11.9 min. In der dritten Serie verlängerte sich seine Dauer auf 40.0 min, um in Serie IV noch weiter auf sogar 43.2 min anzusteigen. In Serie V belief sich das Wachsein auf 41.4 min, in der sechsten Serie auf 38.7 min.

Insgesamt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Wachseinsdauer bei der Vergleichsgruppe und jener der Versuchsgruppe.

Die Dauer des Stadiums A beanspruchte in Serie I 6.1 min und verringerte sich in der zweiten Serie auf 5.2 min. Diese Reduktion wurde statistisch als nicht signifikant errechnet. In Serie III kam es

zu einer erneuten Verlängerung dieses Stadiums auf 6.9 min, danach in der vierten Serie zu einer Verkürzung auf 4.8 min. Die fünfte Serie brachte eine abermalige Verlängerung auf 5.7 min; Serie VI verbuchte einen beträchtlichen Zuwachs auf 8.3 min.

Zwischen Stadium A der Versuchsgruppe und der Vergleichsgruppe konnte bei keiner Kombination Signifikanz festgestellt werden. Das Schlafstadium B zeigt erhebliche Variationen wie auch die bisherigen Stadien W und A. In Serie I belief sich die Dauer auf 5.6 min, in Serie II auf 11.2 min, um in der dritten Serie auf 21.5 min anzusteigen. Stadium B beansprucht in Serie IV 13.7 min, in Serie V erkennen wir einen leichten Anstieg auf 14.1 min. Die sechste Serie erbrachte eine erneute Reduktion der Stadiendauer auf 10.0 min.

Ein Vergleich mit den Werten der Versuchsgruppe ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Dauer des Stadiums B.

Schlafstadium C (leichter Schlaf) bot in der ersten Serie eine relative lange Dauer von 168.6 min und belief sich in Serie II auf 153.2 min (keine Signifikanz). In der dritten Serie erfolgte eine weitere Verkürzung von Stadium C auf 127.8 min; diese Verkürzung ist signifikant ($p < 0.005$). Serie IV erreicht einen erneuten Anstieg der Stadiendauer auf 164.7 min, womit die Ausgangswerte zu Beginn der Untersuchung, d.h. in Serie I, mit den jetzt dargelegten nahezu identisch sind. In Serie V ergab sich erneut eine Verkürzung auf 142.8 min; die sechste Serie erbrachte dann einen erheblichen Anstieg des leichten Schlafes auf 168.4 min. Gegenüber Serie V ist dieser Unterschied signifikant.

Zu den Werten der Versuchsgruppe ergeben sich jedoch keine eindeutigen Unterschiede.

Die Dauer des Schlafstadiums D ergab zwischen den ersten beiden Serien keine Unterschiede, in der dritten Serie sank sie von 49.5 min (Serie II) auf 45.6 min (kein signifikanter Unterschied).

In den folgenden drei Serien erkennt man leichte, nicht signifikante Anstiege der Dauern des mittleren Schlafes.

Schlafstadium E hatte in der ersten Serie eine relativ kurze Dauer von 78.4 min. Die zweite Serie brachte einen erheblichen Anstieg des Tiefschlafes auf 104.8 min ($p < 0.05$). In Serie III beobachteten wir eine Reduktion dieses Stadiums auf 94.4 min, dessen Zeitdauer sich in den folgenden Serien nur unwesentlich veränderte (93.5 min bzw. 95.9 min). Die letzte Serie liegt in der gleichen Größenordnung.

Nach den bisherigen Ausführungen ergibt sich bei den Untersuchungen der Sommergruppe im Vergleich zur Frühlingsgruppe kein großer Unterschied, was die Effekte der Substanz betrifft.

Die Dauer der Traumphasen verhält sich interessant. In der ersten Serie beanspruchte die REM-Phase 110.4 min und stieg in der zweiten Serie auf 123.4 min an ($p < 0.01$). Serie III brachte eine Verkürzung auf 115.4 min, Serie IV ähnelte der vorhergehenden. Unter 50 mg Melperon bemerkt man einen erneuten Zuwachs der REM-Dauer auf 121.8 min, danach fand sich eine starke Reduktion auf 109.4 min. Auch bei der Sommegruppe findet sich also ein signifikanter Anstieg der Traumphasendauern in Serie II und V, d.h. in jenen Untersuchungsabschnitten, in denen Melperon in verschiedenen Dosierungen verabreicht wurde.

3. Latenzzeiten bis zum Erreichen verschiedener Schlaftiefen

In Serie I ergab sich eine Latenzzeit vom Wachsein bis zum Erreichen des Stadiums A von 31.2 min. Die Latenzzeit war in der zweiten Serie kürzer (14.2 min), um sich in der dritten Serie wieder auf 20.2 min zu verlängern. In der vierten Serie reduzierte sich die Latenzzeit bis zum Erreichen dieses Stadiums auf 15.3 min, die fünfte

Serie zeigte eine geringe Latenzzeit von 12.4 min bis zum Erreichen des Stadiums A. Der numerische Wert der letzten Serie glich der der vorhergehenden.

Das Schlafstadium B konnte in der ersten Untersuchungsserie erst 41.5 min nach dem Schlafengehen erreicht werden. Diese Zeit sank drastisch auf 19.2 min in der zweiten Serie; da Standardabweichung und mittlerer Fehler des Mittelwertes relativ groß waren, ergab sich kein signifikanter Unterschied. Bis zum Erreichen des Stadiums B benötigten die Vpn in der vierten Serie 18.7 min, in der fünften 16.8 min und in der sechsten 16.2 min.

49.5 min nach dem Zu-Bett-Gehen befanden sich die Probanden in der ersten Serie im Schlafstadium C. In Serie II registrierte man eine Latenzzeit von 22.4 min. In allen weiteren Serien ergaben sich kontinuierliche Verlängerungen der hier untersuchten Zeiten.

Das Schlafstadium D zeigt zwischen Serie I und II eine signifikante Veränderung. Während der mittlere Schlaf zunächst nach 58.2 min erreicht wird, erfolgt in Serie II eine drastische Reduktion auf 29.9 min ($p < 0.05$). Serie III brachte eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen des mittleren Schlafes auf 41.8 min. In der vierten Serie erkennt man erneut eine Beschleunigung des Einschlafprozesses (32.6 min). In den beiden letzten Stadien belief sich die Latenzzeit bis zum Erreichen des Stadiums D auf jeweils 31.8 min.

Stadium E konnte in der ersten Serie nach 58.6 min erreicht werden. Serie II erbrachte eine Latenzzeit von 37.2 min ($p < 0.05$). In Serie III kam es überraschend zu einem erneuten Anstieg dieser Latenzzeit auf 51.3 min, welche sich auch in der vierten Serie nur geringfügig änderte. Dagegen erbrachte die 50 mg Melperon-Serie eine signifikante Verringerung der Latenzzeit ($p < 0.05$) bis zum Erreichen des Tiefschlafes. In der sechsten Serie kam es wiederum zu einem geringen Anstieg.

Bis zum Erreichen der ersten REM-Phase hatten die Patienten in Serie I 129.1 min im Bett verbracht. Diese Latenzzeit verkürzte sich drastisch auf 78.2 min unter 25 mg Melperon ($p < 0.01$).

Serie III erbrachte eine erneute Zunahme des Zeitraums auf 99.4 min. In der vierten Serie belief sich dieser auf 91.2 min. Unter 50 mg Melperon änderte sich die Latenzzeit nicht nennenswert. Eine erneute Verlängerung bis zum Erreichen der ersten Traumphase auf 108.9 min fanden wir in der letzten Serie ($p < 0.05$).

Vergleichen wir die Latenzzeiten der Sommergruppe mit den entsprechenden Resultaten der Versuchsgruppe, so können auch hier keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

4. Einzelne Nachtdrittel

4a) Erstes Nachtdrittel

In der ersten Serie beanspruchte das Wachsein 42.6 min und verringerte sich auf 14.7 min in Serie II ($p < 0.05$). Die dritte Serie erbrachte einen leichten Anstieg der Wachseins-Dauer auf 24.9 min, Serie IV eine Verkürzung auf 24.8 min. In Serie V ist die Wachliegedauer relativ kurz und belief sich auf 13.8 min ($p < 0.05$). Auch in der letzten Serie dauerte das Wachsein nur 14.4 min.

Schlafstadium A belief sich in Serie I auf eine Dauer von 4.4 min, in Serie II auf 4.2 min. In der dritten Serie stieg die Dauer des Stadiums A auf 6.9 min an; hier ergeben sich hohe Streubreiten. Die Dauern des Stadiums A in den folgenden Serien entsprechen in etwa der der ersten Serie.

Schlafstadium B nahm in Serie I eine Dauer von 7.9 min, in Serie II rund 5 min, in Serie III 9.7 min ein. Die restlichen drei Beträge liegen in der gleichen Größenordnung. Auch hier ergeben sich keine

signifikanten Unterschiede, wenn diese Werte mit denen der Versuchsgruppe verglichen werden.

Stadium C verringerte sich von der ersten zur zweiten Serie signifikant ($p < 0.05$), womit sich auch hier dieselbe Tendenz wie bei der Versuchsgruppe ergibt. Der leichte Schlaf belief sich in der vierten Serie auf 46.8 min. In den weiteren Serien fanden sich keine signifikanten Veränderungen dieser Stadiendauer.

Schlafstadium D beanspruchte in Serie I 16.8 min und sank in der zweiten Serie auf 14.9 min ab; dabei zeigte sich eine relativ hohe Streubreite. In Serie III erfolgte eine Verminderung auf 12.9 min. Die Serien IV, V und VI ergaben sehr große Streuungen, wodurch signifikante Unterschiede verhindert wurden.

Die statistische Auswertung zeigt Veränderungen der Tiefschlafdauer. Stadium E beanspruchte in Serie I 36.9 min, in der zweiten Serie verlängerte sich dieses auf 59.3 min ($p < 0.05$). In der dritten Serie erfolgte eine Abnahme auf 52.3 min. Serie IV demonstriert einen leichten Anstieg dieses Stadiums auf 58.6 min, in den beiden letzten Serien kam es wiederum zu einer geringgradigen Verkürzung der Tiefschlafdauer.

Greifbare signifikante Unterschiede gegenüber der Frühlingsgruppe ergaben sich auch bei dieser letzten Analyse nicht.

In Serie I fand sich eine relativ kurze REM-Phasendauer von 13.4 min. Die paradoxe Schlafdauer verdoppelte sich in Serie II auf 29.3 min ($p < 0.01$). Sodann erfolgte eine geringe Verkürzung und in Serie IV erkennen wir eine weitere Reduktion der Traumphasendauer auf 17.3 min. Danach zeichnet sich ein erneuter Anstieg des Parameters auf 25.8 min ($p < 0.05$) ab, um in Serie VI auf 16.8 min abzufallen.

Signifikante Unterschiede gegenüber der Frühlingsgruppe wurden auch an dieser Stelle nicht gefunden.

4b) Zweites Nachtdrittel

Das Wachsein stellte sich von Serie zu Serie unterschiedlich dar. Ein markanter Anstieg der Wachliegedauer war in Serie III zu verzeichnen. In Serie IV und V fand sich ein kürzeres Wachsein, in der sechsten Serie wieder ein Anstieg der untersuchten Zeitdauer. Bis zur Serie IV wurde ein sehr kurzes Stadium A gefunden; die Dauer dieses Stadiums stieg dann in den beiden letzten Serien merklich an.

Das Schlafstadium B sah in seinem Verhalten folgendermaßen aus: Von der ersten bis zur vierten Serie erkennen wir eine Verkürzungstendenz. In Serie V registriert man einen sprunghaften Anstieg auf 5.1 min, danach ergab sich eine erneute Reduktion dieses Stadiums. Die Standardabweichungen sind hier überall recht groß.

Schlafstadium C variiert von Serie zu Serie nur gering. In Serie III ergab sich ein signifikanter Anstieg der Dauer des leichten Schlafes ($p < 0.05$) im Vergleich zur zweiten Serie. In Serie IV erfährt der leichte Schlaf einen weiteren Anstieg und entsprach ungefähr dem in Serie I. Auch in den weiteren Serien unterscheidet sich die Dauer dieses Stadiums nur unwesentlich.

Die Dauer des mittleren Schlafes entsprach in etwa der der Frühlingsgruppe. In Serie I wurde ein Wert von 21.4 m registriert; dieser Mittelwert sank dann bis zur Serie IV kontinuierlich, um später wieder anzusteigen.

Wie bei den Untersuchungen der Frühlingsgruppe erkennen wir auch hier im zweiten Nachtdrittel einen Anstieg der Tiefschlafdauer unter Butyrophenonverabreichung. Insgesamt treten keine unterschiedlichen Tendenzen auf.

In der I. Serie sahen wir eine relativ kurze Traumphasendauer. Während sich in Serie II eine leichte Verlängerung manifestiert, finden wir in den folgenden Serien eine Tendenz zur Verringerung der REM-Phasendauern bei ungefähr gleichbleibender Standardabweichung.

Auch im zweiten Drittel der Nacht ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zwischen Sommergruppe und Frühlingsgruppe.

4c) Letztes Nachtdrittel

Die Resultate des letzten Nachtdrittels sind sehr variabel und werden deshalb hier nicht im einzelnen analysiert.

Zu erwähnen ist die Tatsache, daß auch hier gegenüber der Frühlingsgruppe keine greifbaren Unterschiede zu finden waren.

5. Dauer der einzelnen ultradianen Schlafperioden in Minuten

Wie bei der Frühlingsgruppe so finden wir auch in der Sommergruppe eine relativ lange erste ultradiane Schlafperiode in Serie I.

In der Serie II verkürzte sich die erste Schlafperiode ähnlich wie bei der Frühlingsgruppe (vgl. Tab. 9). Die weiteren ultradianen Schlafperioden werden ebenfalls wie bei der Versuchsgruppe von Schlafstunde zu Schlafstunde kürzer.

Die Resultate beider Gruppen zeigten an keiner Stelle signifikante Unterschiede.

6. Schlafstadiendauern in Minuten innerhalb der einzelnen ultradianen Schlafperioden

6a) Erste ultradiane Schlafperiode (P_1)

Das Wachsein beanspruchte in der ersten Serie 21.3 min und verringerte sich in Serie II auf 17.3 min ($p < 0.05$). Die dritte Serie erbrachte eine Wachliegedauer von 26.5 min. In den folgenden Serien befand sich die Dauer des Wachseins in der selben Größenordnung. Die Dauer des Stadiums A verlängerte sich in der dritten Serie gegenüber den anderen Serien geringfügig.

Auch beim Stadium B erkennt man in der dritten Serie einen Anstieg der Dauer. Gegenüber der Serie II ist der Unterschied signifikant ($p < 0.05$).

Die Dauer des Stadiums C verringerte sich von 35.4 min in Serie I auf 19.4 min in Serie II ($p < 0.01$). In der vierten und fünften Serie kam es zu einer leichten Verlängerung dieses Stadiums; diese Tendenz setzte sich in der letzten Serie fort.

Stadium D verkürzte sich von der ersten bis zur fünften Serie um kleine Beträge. In der sechsten Serie kam es zu einem Anstieg des mitteltiefen Schlafes.

Gegenüber der ersten Serie finden wir eine deutliche Verkürzung des Tiefschlafes unter 25 mg Melperon. Der Unterschied war signifikant. Ein erneuter Anstieg der Tiefschlafdauer läßt sich in den folgenden Serien beobachten, der nur durch eine Reduktion in der fünften Serie unterbrochen wird.

Die Mittelwerte der Traumphasendauern lagen in den beiden Verumserien deutlich über denen unter Placeboverabreichung ($p < 0.005$). Unterschiede gegenüber der entsprechenden Schlafperiode der Frühlingsgruppe ergeben sich nicht.

6b) Zweite ultradiane Schlafperiode (P_2)

Die Dauer des Wachseins in der zweiten ultradianen Schlafperiode beanspruchte in der ersten Serie 1.2 min und verkürzte sich auf 0.03 min in Serie II. Danach kam es zu einem kleinen Anstieg auf 0.7 min. In der vierten Serie ergab sich keine Wachliegedauer. Von 0.3 min in Serie V stieg die Dauer des Wachseins auf 4.7 min in der sechsten Serie an.

Vergleiche dieser Werte mit der Frühlingsgruppe konnten nicht vorgenommen werden, da dort Wachsein nicht in allen Serien vorkam (vgl. Tab. 11).

Stadium A kam in den ersten fünf Serien nicht vor. Erst in Serie VI erkennen wir eine Dauer von 1.1 min, wobei der Mittelwert eine große Streuung aufweist, sodaß er für die ganze Gruppe nicht repräsentativ ist. Stadium A trat in der Versuchsgruppe in keiner Serie auf.

Stadium B belief sich in der ersten Serie auf 1.9 min mit relativ großer Standardabweichung. In Serie II verringerte sich dieses Stadium auf 0.26 min. Ein ganz leichter Anstieg auf 1.1 min war in der zweiten Serie zu verzeichnen. Die vierte Serie führte zu einer erneuten Verkürzung auf 0.4 min. Eine bedeutende Verlängerung kam in der fünften Serie zustande (Mittelwert von 1.8 min), wobei jedoch auch die hohe Standardabweichung auffiel. In der letzten Serie reduzierte sich dieses Stadium deutlich.

Stadium C hatte in der ersten Serie eine Dauer von 39.7 min, in der Serie II erfolgte eine deutliche Reduktion auf 2.3 min. In der dritten Serie kam es zu einem Anstieg auf 44.5 min ($p < 0.05$). Serie IV zeigte eine Stadiendauer von 36.8 min, in der fünften Serie sank die Dauer des leichten Schlafes auf 26.8 min ab. Dieser Unterschied ist gegenüber Serie IV signifikant ($p < 0.05$). Die letzte Serie erbrachte einen sehr deutlichen Anstieg der Dauer des Stadiums C auf 49.1 min, was gegenüber Serie V wiederum Signifikanz bedeutet ($p < 0.05$).

Die Dauer des mitteltiefen Schlafes betrug 9.4 min. In Serie II kam es zu einem geringfügigen Anstieg auf 10.7 min. In Serie III erfolgte eine weitere Verlängerung auf 12.1 min, zeigte jedoch erhebliche Streubreiten. Erneut hohe Standardabweichung fanden wir in der vierten Serie bei einem Mittelwert von 12.8 min. Darauf folgend kam es in der fünften, aber auch sechsten Stufe zu einer leichten Verkürzung der Dauer des Stadiums D.

24.8 min dauerte der Tiefschlaf in der ersten Serie; in der zweiten Serie kam es zu einem erheblichen Anstieg auf 36.1 min ($p < 0.05$). In der dritten Serie erfolgte ein steiler Abfall auf 22.9 min ($p < 0.05$), um in der vierten Serie auf 25.8 min anzusteigen. Unter 50 mg Melperon kam es noch einmal zu einer Verlängerung des Tiefschlafes um rund 5 min; ein Abfall auf 24.4 min erbrachte die letzte Serie ($p < 0.05$).

Die REM-Phasendauern bewegten sich sämtlich zwischen 27 und 30 min. Bei einem Vergleich dieser Werte mit den Resultaten aus der zweiten ultradianen Schlafperiode der Frühlingsgruppe ergaben sich auch hier keine signifikanten Unterschiede.

6c) Dritte ultradiane Schlafperiode (P_3)

In der ersten Serie dauerte das Wachsein nur 3.9 min und verlängerte sich in Serie II auf 4.8 min. Einen leichten Anstieg bemerkte man in Serie III, die Serien IV bis VI wiesen kurze Wachliegedauern auf. Schlafstadium A war bis einschließlich Serie V relativ kurz. Erst nach dem Absetzen von Melperon kam es zu einem mittelgradigen Zuwachs dieses Stadiums.

Die Dauer des Stadiums B sank von der ersten bis zur vierten Serie, um in den beiden letzten Serien wieder leicht zuzunehmen.

Alle drei Stadien (W, A, B) sind bei beiden Vergleichsgruppen unterschiedlich und relativ kurz, sodaß ein Vergleich nicht zustande kommen konnte.

Stadium C nahm in Serie I einen relativ hohen Anteil von 44.8 min ein; in der zweiten Serie kam es zu einer signifikanten Verkürzung auf 36.2 min ($p < 0.05$). Die folgende Serie hatte eine Stadiendauer von etwa 40 min, in Serie IV kam es zu einem weiteren Zuwachs auf 48.4 min. Auf unter 40 min wurde das Stadium C in Serie V verkürzt ($p < 0.05$). Einen erneuten Anstieg erbrachte die letzte Serie.

Die Dauer des Stadiums D war in allen Serien relativ kurz; bei Zeiträumen zwischen 14 und 20 min ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

Die Tiefschlafdauer nahm von 10.6 min in der ersten Serie auf 20.5 min unter Butyrophenonverabreichung zu ($p < 0.05$). In den weiteren Serien erkennen wir dieselbe Tendenz wie in der Frühlingsgruppe.

In dieser dritten ultradianen Schlafperiode fand sich in der ersten Serie eine Traumphasendauer von 27.3 min und änderte sich in der zweiten Serie kaum (28.5 min). Die dritte Serie erbrachte eine leichte Verlängerung dieses Stadiums; in den weiteren Serien kam es erneut zu einer Reduktion.

Alle Vergleiche der Stadien C, D, E und T der Sommergruppe mit den entsprechenden Werten der Frühlingsgruppe zeigten keine signifikanten Unterschiede.

6d) Vierte ultradiane Schlafperiode (P_4)

Das Wachsein stieg von der ersten bis zur fünften Serie an, in der letzten Serie verringerte sich die Wachliegedauer auf Null.

Stadium A wird nur in wenigen Serien erfaßt.

Auch in Stadium B ergaben sich keine Auffälligkeiten.

Stadium C beanspruchte in Serie I 34.7 min, in Serie II 41.5 min, um in der dritten Serie leicht abzufallen. Ein Anstieg in der vierten

Serie wird von einer geringgradigen Verkürzung unter Melperon abgelöst. Es erfolgte ein erneuter Anstieg in der letzten Serie.

Stadium D nahm in allen sechs Serien geringe Beträge ein.

Stadium E nahm bezüglich der Dauer mit Ausnahme von Serie V mit zunehmender Länge der Versuchsdauer ab.

Die Traumphasendauer stieg von der ersten Serie (21.3 min) auf 30.5 min in Serie II an ($p < 0.05$). In den darauffolgenden Serien zeigte sich ein kontinuierlicher Abfall der REM-Phasendauer.

6e) Fünfte (P_5) und sechste ultradiane Schlafperiode (P_6)

Wie bei der Versuchsgruppe so werden auch hier diese Schlafperioden nur von wenigen Vpn erreicht. Es handelt sich hier nach Jovanovic (1978c) um einen Individualschlaf, sodaß Vergleiche zwischen den einzelnen Gruppen nicht angestellt werden können.

7. Häufigkeit des nächtlichen Erwachens, Dauer des Wachseins nach nächtlichem Erwachen und Häufigkeit der Stadienwechsel während des Schlafes

Diese Parameter erbrachten keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Frühlingsgruppe.

Auf eine Darstellung der Prozentsätze der Schlafparameter haben wir verzichtet, da sich die prozentualen Angaben entsprechend der Dauer in Minuten verhalten.

Im Gesamten gesehen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der einzelnen Schlafparameter zwischen der Frühlings-(Versuchsgruppe) und der Sommergruppe (Vergleichsgruppe).

DISKUSSION

A) Analyse der Effekte selbst innerhalb der Versuchsgruppe

Bevor auf das eigentliche Problem der chronopharmakologischen Aspekte der Biorhythmen eingegangen wird, sollen die Effekte der hier angewandten Substanz auf das Schlafprofil und die ultradiane Schlafperiodik beim Menschen besprochen werden.

Der Beweis dafür, daß die Veränderungen des Schlafprofils bei unseren Probanden in den Verumserien nicht auf Placeboeffekt beruhen, sondern durch die verabreichte Substanz Melperon bedingt sind, läßt sich an mehreren Stellen erbringen:

Während sich in bezug auf die Gesamtschlafdauer (GSD), die relative Schlafdauer (RSD) und die tatsächliche Schlafdauer (TSD) keine signifikanten Veränderungen ergaben, zeigten sich bei der Dauer der einzelnen Schlafstadien während der gesamten Nacht Verschiebungen folgender Größen:

a) Dauer der einzelnen Schlafstadien während der ganzen Nacht:

- Das Stadium des leichten Schlafes verminderte sich unter beiden Dosierungen signifikant.
- Der Tiefschlaf und die REM-Phasendauern nahmen in der zweiten und fünften Serie (Verumserien) signifikant zu.

b) Latenzzeiten:

- Die Zeiten bis zu Beginn der ersten Traumphase wie auch der zweiten ultradianen Schlafperiode waren zwischen der ersten und zweiten Serie statistisch unterschiedlich; weniger deutlich trat dieser Effekt unter 50 mg Melperon auf.

c) Nachtdrittel:

- Im ersten Drittel war der leichte und tiefe Schlaf verkürzt, während sich die Traumdauer unter beiden Dosierungen signifikant verlängerte.

- Im zweiten Nachtdrittel verhielt sich Stadium T uncharakteristisch; der leichte Schlaf war stark verkürzt, die Tiefschlafdauer signifikant angehoben.

- Im letzten Drittel erschien hauptsächlich Stadium E stark verlängert, der leichte Schlaf teilweise verkürzt; der desynchronisierte Schlaf nahm unter Melperongabe zu, wenn auch nicht so deutlich wie im ersten Nachtdrittel.

d) Schlafperioden:

- Während der ersten ultradianen Schlafperiode war der Tiefschlaf signifikant verkürzt, die Traumdauer teilweise um statistische Unterschiede verlängert.

- Die zweite Schlafperiode brachte nur im Stadium des leichten Schlafes statistische Veränderungen.

- Die dritte Schlafperiode war vor allem im Tiefschlafstadium auffällig (Verlängerung des Stadium E).

- In der vierten Periode verlängerte sich die Traumdauer teilweise (höhere Dosierung); die Tiefschlafdauer stieg ebenfalls an, während der leichte Schlaf an Zeit verlor.

e) Stadienwechsel:

- Betrachteten wir die Stadienwechsel während der gesamten Nacht, so fanden wir die Anzahl der Stadienwechsel unter Verumgabe erhöht. Während die Übergänge von Stadium zu Stadium im ersten Nachtdrittel eher verringert waren, sahen wir im zweiten wie auch im letzten Drittel signifikante Zunahmen, welche hauptsächlich in Richtung Schlafvertiefung auftraten. Die erste Schlafperiode brachte eine Reduktion der Stadienwechsel unter Verum; im Laufe der Nacht schlug dieser Befund ins Gegenteil um.

Ein Vergleich über die Häufigkeit der Stadienwechsel während einer Nacht läßt sich nur schwer aufstellen, da diese Größe bis heute nur in wenigen Arbeiten untersucht wurde. Oswald (1973) sieht die Anzahl der Stadienwechsel als Kennzeichen für die Ruhe bzw. Unruhe des Schläfers an. Wie er, zählten auch wir die Übergänge sowohl in das Stadium des Wachseins als auch den Sprung ins Schläfrigkeitsstadium mit hinzu. Mit diesem Autor übereinstimmend sahen auch wir eine deutliche Korrelation zwischen der Anzahl der Stadienwechsel und der Menge von abgeleiteten Muskelpotentialen bzw. Körperbewegungen.

Im ersten Drittel der Nacht ging ein Minimum an Muskelaktionspotentialen mit einer im Vergleich zur späteren Nacht geringeren Anzahl an Stadienwechsel einher. Im zweiten und letzten Drittel waren beide Größen deutlich angehoben. Als Erklärungsmöglichkeit ziehen wir die Pharmakokinetik unserer Prüfsubstanz heran. Nach einer schnellen und vollständigen Resorption bei oraler Gabe (siehe Lit.) wird nach 60 bis 90 min ein Blutspiegelmaximum erreicht. Bei einer Halbwertzeit von drei Stunden wird das Butyrophenonderivat zu pharmakologisch inaktiven Metaboliten umgewandelt.

Sieht man den Anstieg der Zahl von Stadienwechseln als ein Kriterium eines unruhigeren Schlafes an, so wäre es naheliegend, den niedrigeren

Wirkspiegel in der fortgeschrittenen Nacht dafür verantwortlich zu machen.

Auffällig erscheint auch die deutlich höhere Rate an Stadienwechseln in Richtung Schlafvertiefung. Die Anzahl liegt zwischen 15.5 und 18 pro Nacht, in Richtung Schlafverflachung zwischen 11 und 12.5 pro Nacht. Dabei werden die höchsten Werte unter Verumgabe erreicht. Während das erste Nachtdrittel in bezug auf Melperonverabreichung unauffällig wirkt, finden wir also eine Erhöhung der Stadienwechsel in den letzten beiden Dritteln. Hier gründet sich die Erklärung nicht mehr nur auf die Pharmakokinetik der Substanz, sondern zusätzlich auf das Patientengut. Die Probanden geraten gegen Morgen öfter in Stadium A oder W, was ja bekanntlich ein Kriterium der Durchschlafstörung ist (Jovanovic 1974 b; Koella 1974). Einmal in das Wach- oder Schläfrigkeitsstadium abgerutscht, leiden die Probanden unter der Schwierigkeit, erneut tiefere Schlafstadien zu erreichen; so fallen sie des öfteren wieder in die Stadien W oder A zurück, was die erhöhte Anzahl der Stadienwechsel in Richtung Schlafvertiefung erklären könnte. Auf die nachlassende Wirkung des Psychopharmakons wurde schon oben eingegangen.

Die numerische Anzahl der Stadienwechsel in dieser Arbeit kann auf Grund der verschiedenen Zählweisen der Stadienübergänge unter verschiedenen Autoren nicht mit anderen Berichten verglichen werden.

Brezinova et al. (1973) definieren die Ruhe bzw. Unruhe des Schlafs nach der Anzahl der Stadienwechsel von anderen Schlafstadien in die Stadien W oder I ("drowsiness"), unterscheiden jedoch nicht hinsichtlich Schlafvertiefung bzw. Schlafverflachung. Unter der Gabe von 75 m Imipramin, Desipramin und Chlorimipramin fanden sie eine signifikante Zunahme der Wechsel in die Stadien W oder I. Die Autoren arbeiteten im Unterschied zu unserem Experiment mit drei jungen gesunden Erwachsenen, die anamnestisch keine Schlafstörungen angaben.

Gresham et al. (1965) ermittelten für gesunde Versuchspersonen 52 Stadienwechsel pro Nacht, bei Depressiven war die Anzahl um eins

vermindert, wobei er nicht nach Richtung Schlafvertiefung bzw. Schlafverflachung unterschied. In unserer Arbeit war sowohl während der Placebonächte (rund 29.5) als auch unter Verabreichung des Psychopharmakons (rund 31) die Anzahl der Stadienwechsel bedeutend niedriger, was nicht nur durch das Krankengut, sondern auch durch die unterschiedliche Zählweise der Stadienwechsel bedingt sein dürfte. In der mir zugänglichen Literatur fand ich keine Veröffentlichung, in der Schlafuntersuchungen unter Butyrophenon-Verabreichung durchgeführt und zusätzlich nähere Angaben über die Anzahl der Stadienwechsel gemacht wurden, sodaß ein direkter Vergleich mit nahe verwandten Substanzen nicht möglich war.

Betrachtet man die Dauer der einzelnen Schlafstadien während der gesamten Nacht, so differieren die Resultate zwischen Placebogabe und der Verabreichung von Melperon sehr deutlich: Unter Verum (sowohl unter 25 mg als auch unter 50 mg) war der Tiefschlaf enorm verlängert. Während die Traumdauer um statistische Unterschiede anwuchs, zeigte sich der leichte Schlaf signifikant verkürzt.

Die Vergleiche dieser Befunde mit denen anderer Autoren gestalten sich schwierig. Itil (1973) und Itil et al. (1970, 1974) untersuchten die Wirkung von Neuroleptika auf das Schlafprofil bei zehn chronisch Schizophrenen. Die Dosierung von 10 mg Haloperidol unterschied sich nicht wesentlich von der um 5 mg höheren Gabe. Sämtliche orthodoxe Schlafstadien, exklusive A und B, wurden mehr oder weniger verkürzt, die Stadien A und B unter beiden Dosierungen signifikant verlängert. Unter 10 mg verminderte sich die Anzahl der REM-Zyklen geringfügig, dennoch stieg die absolute Länge der Traumdauer an. Auch die "REM-Singles" (einzelne Augenbewegungen) nahmen zu, die "REM-Bursts" (Bündel von Augenausschlägen) vermehrten sich sogar signifikant. 15 mg des Butyrophenons verminderten die Anzahl der REM-Phasen um statistische Unterschiede, die absolute Dauer nahm dagegen nur leicht ab.

Wie weit kann man diese Ergebnisse mit den unsrigen vergleichen? Der auffallendste Unterschied dürfte wohl im Patientengut liegen (siehe Ausschlußkriterien auf S. 27). Unsere Probanden waren zudem sehr kooperativ, d.h. während dieses Versuchs traten nach Beginn der nächtlichen graphischen Ableitungen keine Störungen von Seiten der Schläfer auf. Während wir unsere Kurven visuell auswerteten, wurden sie von Itil et al. mit Hilfe eines Computers überprüft, wobei sich naturgemäß Unterschiede ergeben können. Da bis heute die Ätiologie der chronischen Schizophrenie nicht bekannt ist, wäre es durchaus möglich, daß dort das Psychopharmakon cerebrale Vorgänge in uns unbekannter Weise beeinflußt. Außerdem wird Melperon von Ljungberg et al. (1971) im Vergleich zu Haloperidol als milderes Butyrophenonderivat klassifiziert, sodaß man auch geringere Auswirkungen auf das Schlafprofil unterstellen könnte.

Walcher (1970), der Patienten des paranoid-halluzinatorischen und zyklothymen Formenkreises behandelte, sah unter oralen Tagesgaben von 150 - 300 mg Melperon eine ausgeprägte schlafanstoßende Wirkung, welche die anderer Butyrophenone, wie z.B. Haloperidol , weit übertraf. Zusammen mit Kretzschmar et al. (1975) sieht er Melperon den trizyklischen Neuroleptika Chlorpromazin und Thioridazin nahestehend. Aufgrund der unterschiedlichen schlafanstoßenden Potenz läßt sich die Wirkung von Haloperidol (vgl. Janssen 1967) und Melperon auf das Schlafprofil des Menschen nur bedingt diskutieren.

Vergleicht man jedoch unsere Ergebnisse mit Schlafuntersuchungen, bei denen Phenothiazinpräparate verwandt wurden, finden sich auch hier deutliche Unterschiede :

Hartmann (1968 a und b) prüfte die Wirkung verschiedener Psychopharmaka auf das Schlafprofil unter besonderer Berücksichtigung des desynchronisierten Schlafes. Er fand neben vielen anderen Präparaten, die eine Reduktion der REM-Phasendauer bewirkten (s.a. Risberg et al. 1975) unter der Gabe von Chlorpromazin eine dosisabhängige Wirkung

(s.a. Hartmann et al. 1973 a). Unter 50 mg Chlorpromazin täglich (dies würde von der Dosis her gesehen unserer fünften Serie entsprechen) fand der Untersucher einen signifikanten Anstieg der Gesamtschlafdauer mit Bevorzugung des mittleren und mitteltiefen Stadiums. Die Dauer des paradoxen Schlafes änderte sich bei keinem der vierzehn jungen gesunden Erwachsenen um statistische Unterschiede. Auch die Häufigkeit der Stadienwechsel wurde kaum beeinflußt. Insgesamt muß festgestellt werden, daß sich Chlorpromazin auf das Schlafprofil gesunder Erwachsener weniger stark auswirkt als Melperon dies in unserer Arbeit getan hat. In diesem Zusammenhang sind die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse unter Chlorpromazin bemerkenswert. Lester et al. (1966) sahen unter diesem Präparat (Dosen zwischen 12.5 und 100 mg) bei gesunden Vpn keine Veränderung der REM-Phasendauer, während Toyoda (1964) unter 50 mg, Lewis et al. (1969) unter 100 mg eine Zunahme der Dauer des desynchronisierten Schlafes bei gesunden Probanden registrierten. Feinberg et al. (1969) stellten bei chronisch Schizophrenen eine Verminderung des Traumschlafes unter 200 mg dieser Substanz fest. Kupfer et al. (1971) konnten keine Effekte von Chlorpromazin auf das REM-Stadium feststellen.

Die in unserem Versuch verlängerte Dauer der REM-Phasen und des Tiefschlafes erfordern weitere Interpretationen.

Hartmann (1968 a und b) zeigte in einer Zusammenstellung verschiedener Schlafuntersuchungen am Menschen, daß nur wenige Pharmaka einen positiven Einfluß auf die Traumdauern nehmen. Eine Verlängerung dieses Stadiums fand er nur für Reserpin (Hartmann 1966), L-Tryptophan und 5-OH-Tryptophan vor. Seit 1968 ist das eine oder andere Präparat neu hinzugekommen (Risberg et al. 1973).

Vor allem von Barbituraten (Secorbarbital, Pentobarbital, Heptobarbital) ist eine zum Teil extreme Reduktion der REM-Phasendauer sowohl bei Gesunden als auch bei Schlafgestörten oder psychiatrischen Patienten bekannt (Hartmann 1968 c; Stey et al. 1973; Kinzie et al. 1974).

Ähnliche Phänomene finden sich auch unter Verabreichung von Antirepressiva. Unter Imipramin, Desipramin, Chlorimipramin und Doxepin waren die Traumphasendauern bei gesunden Erwachsenen deutlich bis stark reduziert (Brezinova et al. 1973). Zung (1969) gab 17 jungen gesunden Erwachsenen je 50 mg Imipramin; dabei beschrieb er eine deutliche Reduktion des paradoxen Schlafes, was die Dauer betraf, jedoch wurde die Anzahl der REM-Phasen erhöht.

Oswald (1973) bestätigte trizyklischen Antidepressiva eine oft erhebliche Verlängerung des Tiefschlafes wie sie auch in unserem Experiment beobachtet wurde. Jener Tiefschlafzuwachs, auf Kosten der Traumdauer erkauft, stimmte nicht mit dem Effekt des Melperon überein, unter dessen Gabe sich der leichte Schlaf reduzierte, der paradoxe Schlaf hingegen sich signifikant vermehrte. Während jedoch für die Antidepressiva ein Ansatzpunkt im zerebralen Aminstoffwechsel (evt. Serotonin- oder Noradrenalinstoffwechsel) diskutiert wird, ist bis heute noch keine stichhaltige Erklärung über den Wirkungsmechanismus der Butyrophenone gefunden.

Nach Jovanovic (1974 c) gehört eine Kombination aus Meprobamat und Azeprometazin zu jenen Psychopharmaka, die neben der Tiefschlafphase auch den REM-Anteil verlängern, was mit unseren Ergebnissen, unter Melperon erzielt, übereinstimmt. Bei jenen zehn Probanden, die ebenfalls über mittelgradig ausgeprägte Schlafstörungen klagten, wurde darüberhinaus noch der leichte Schlaf verlängert. Der Zuwachs der verschiedenen Schlafstadiendauern ging größtenteils auf Kosten des Stadiums W, das sich sehr stark reduzierte, während bei unseren Schläfern die Dauer des Wachliegens im Laufe der Untersuchungsnächte sogar zunahm.

Auffällig war bei jenem Experiment die Tatsache, daß Traumstadien, die erst später in der Nacht folgten, überproportional anwuchsen, während unter Melperon eher eine gleichbleibende Tendenz festzustellen war. Zur Begründung könnte uns die unterschiedliche Darreichungszeit

des Psychopharmakons dienen; wir gaben Melperon 30 min vor dem Zu-Bett-Gehen, während dort die Kombination unmittelbar vor der Nachtruhe angeboten wurde. Trotz dieser unterschiedlichen Einnahmezeit kann man aus den Ergebnissen beider Versuche eine Korrektur der Ein- und Durchschlafstörungen folgern. Unter beiden Präparaten verlängerten sich gerade die wichtigsten Schlafstadien E und T (vgl. Dement et al. 1957; Jovanovic 1973 a und 1974 b).

Unter Alimenazin (Jovanovic 1973 b), einem Phenothiazinderivat mit aliphatischer Seitenkette, wurde vom Autor eine Schlafvertiefung festgestellt, ohne daß sich das Tiefschlafstadium oder die Traumdauer bei Gesunden oder Schlafgestörten merklich änderte.

Um das Schlafprofil unter Melperon näher zu charakterisieren, analysierten wir ebenfalls die einzelnen Nachtdrittel. Besonders eindrucksvoll verhielten sich im ersten Drittel die Dauern des desynchronisierten Schlafes: Serie I 17.33 min; Serie II 40.22 min; Serie III 17.33 min; Serie IV 17.25 min; Serie V 30.00 min; Serie VI 12.52 min.

Betrachtet man die absoluten Werte der Traumdauern, so fällt neben der signifikanten Verlängerung in beiden Verumserien zusätzlich der Unterschied zwischen beiden Dosierungen auf. Die höhere Dosis der Prüfsubstanz läßt die Traumdauer nicht mehr derart stark anwachsen wie es 25 mg Melperon taten. Als Rebound-Phänomen könnte die Reduktion der Traumdauer in der letzten Serie erklärt werden.

Im Unterschied zu der weiter oben durchgeführten Betrachtung des Gesamtschlafes zeigt sich die Dauer des Tiefschlafstadiums im ersten Nachtdrittel unter Verum eindeutig vermindert. Wir finden eine Diskrepanz zwischen der Dauer des Stadiums E während der gesamten Nacht und jener in den ersten 162 min.

Die Effekte des Präparates erstrecken sich auch auf das mittlere Nachtdrittel. Während sich die Traumphasen hier auch unter Melperon uncharakteristisch verhalten, lauten die einzelnen Werte für den Tiefschlaf:

Serie I 26.64 min; Serie II 38.33 min; Serie III 21.44 min; Serie IV 21.60 min; Serie V 40.25 min; Serie VI 25.92 min. Stadium E ist unter Melperon signifikant verlängert, wobei die 50 mg-Dosierung einen stärkeren Zuwachs im Vergleich zur zweiten Serie erbringt.

Im letzten Nachtdrittel erkennen wir unter Psychopharmakongabe dieselben Tendenzen, wenn auch schwächer ausgeprägt. Während der Tiefschlaf in der fünften Serie wiederum die längere Dauer aufweist, finden wir bezüglich des Traumschlafes umgekehrte Verhältnisse.

Stellen wir nun einen Vergleich zwischen dem Gesamtschlaf und den Nachtdritteln an, so hat sich der Tiefschlaf im zweiten und letzten Drittel verlängert; die Traumdauer, in erster Linie im ersten Nachtdrittel angehoben, weniger deutlich im letzten Drittel,erweist sich im mittleren als uncharakteristisch.

Eine Erklärung dieses Phänomens dürfte wiederum in der Pharmakokinetik unserer Prüfsubstanz zu suchen sein. Da die Patienten das Blutspiegelmaximum schon eine halbe Stunde nach dem Zu-Bett-Gehen erreichten, konnte sich die volle Wirkung von Melperon schwerpunktmäßig zur Zeit der ersten Traumphase manifestieren. Man könnte somit die Hypothese eines "verstärkten REM-Druckes" unter Melperon aufstellen, der einerseits für die Tiefschlafreduktion andererseits für den Traumstadienzuwachs verantwortlich ist. Nachdem die Wirksubstanz nach einer gewissen Zeit, z.B. im zweiten und letzten Nachtdrittel in inaktive Metaboliten abgebaut worden ist, läßt der "REM-Pressure" deutlich nach, sodaß der Nachholbedarf der vorher supprimierten Stadien gedeckt werden kann. Kales et al. (1970 und 1971) bezeichneten den umgekehrten Mechanismus als Rebound-Phänomen innerhalb einer Nacht. Sie fanden in ihren Studien bei der Verabreichung von verschiedenen Dosen Glutethimid (500 mg), Methyprylon (300 mg) und Pentobarbital (100 mg) eine Dosisabhängigkeit der REM-Unterdrückung. Die stärkste REM-Depression wurde in den ersten zwei Dritteln der Nacht,

dagegen im letzten Drittel ein Überschießen der REM-Phasen, beobachtet.

In unserem Versuch änderte sich die Länge der REM-Zyklen in genau entgegengesetzter Weise, sodaß man von einer gewissen "REM-Müdigkeit" gegen Morgen sprechen könnte.

Auch das Auftreten von verkürzten Latenzzeiten würde sich in die oben gegebenen Erklärungen einfügen. Während unsere Probanden unter Placeboeffekt zwischen 98.00 min und 116.95 min benötigten, um die erste Traumphase zu erreichen, war diese Zeit unter 0.025 g Melperon auf 78.11 min, unter 50 mg auf 89.12 min reduziert. Durch diese Verkürzung konnte die erste Traumphase früher beginnen und die erste ultradiane Schlafperiode trotz verlängerter Traumphasendauer früher abgeschlossen werden. Auch unter der oben angeführten Kombination (Jovanovic 1974 c) sowie unter den trizyklischen Neuroleptika Alimenazin (Jovanovic 1973 c) und Laevomepromazin (Risberg et al. 1973) wurden die Latenzzeiten bis zum Auftreten des ersten Tiefschlafes und der ersten Traumphase vermindert. Bei den Untersuchungen dieser Autoren handelte es sich um ein ähnliches Patientengut wie in unserem Versuch, nur lag deren Durchschnittsalter etwas niedriger.

Die erste ultradiane Schlafperiode bestätigt die Ergebnisse, die schon während des ersten Nachtdrittels ausführlich diskutiert wurden. Wiederum ist der Tiefschlaf verkürzt, während die Traumdauern eine ausgeprägte Verlängerung erfahren.

In der folgenden Schlafperiode (d.h. das Blutspiegelmaximum des Butyrophenons war schon überschritten) ist der paradoxe Schlaf nur noch leicht, die Dauer des Tiefschlafs drastisch verlängert. Die Tendenz bezüglich des Stadiums E wird in der dritten ultradianen Schlafperiode fortgeführt: die Dauer des desynchronisierten Schlafes ist jedoch nicht mehr charakteristisch verändert. Der Effekt des Präparates auf den Tiefschlaf bleibt auch in der vierten ultradianen Schlafperiode noch erkennbar.

Nach Jovanovic (1971 und 1974 b) findet man bei gesunden Vpn ein Verhältnis der ersten drei Traumphasendauern von rund 1 :1.5, :2,5. Stellt man die entsprechenden REM-Zeiten unserer ersten Serie gegenüber, so finden wir eine Relation von 1 : 1.5 : 1.53. Unter 25 mg Melperon lautet das Verhältnis 1 : 1 : 0.97.

Dies ist ein erneuter Beweis dafür, daß durch das Butyrophenonderivat der Beginn der Nacht vom Traumschlaf favorisiert wird. Die ersten drei Traumphasen sind nahezu gleich lang. Sie verkürzen sich gegen die Morgenstunden hin entgegen ihrem natürlichen Rhythmus; eine gewisse "REM-Müdigkeit" wie oben angedeutet wäre denkbar.

Unter 50 mg Melperon verlängert sich die erste Traumphase nicht mehr so stark wie in der zweiten Serie. Bei der Gegenüberstellung der ersten drei Traumphasen ergibt sich hier die Relation von 1 : 1.23 : 1.03. Obwohl sich die Traumphase der zweiten ultradianen Schlafperiode gegenüber der ersten noch verlängert, bleibt jedoch die Tendenz gewahrt, die wir schon unter der niedrigeren Dosierung feststellen konnten.

Risberg et al. (1973) untersuchten die Auswirkungen auf das Schlafprofil unter Laevomepromazin bei jungen, gesunden, weiblichen Erwachsenen zwischen 22 und 25 Jahren. Unter 2.5 mg des trizyklischen Neuroleptikums fanden die Untersucher eine signifikante prozentuale Erhöhung der Traumdauer. Unter der gleichen Dosierung wurde auch die Latenzzeit bis zum Einschlafen deutlich verkürzt. Höhere Dosen veränderten das Verhältnis zwischen REM- und Nicht-REM-Schlaf im Vergleich zu den Placeboserien nicht.

Eine Parallele zu unseren Ergebnissen besteht vielleicht in der gleichfalls stärkeren Beeinflussung des desynchronisierten Schlafes unter der geringeren Dosis. Auch in unserer Arbeit brachte die 25 mg-Dosierung einen REM-Gewinn im Vergleich zur fünften Serie. Inwieweit die erstmalige Verabreichung des Präparates eine Rolle gespielt haben

könnte, läßt sich nicht sicher beantworten; auf Grund der vorliegenden Ergebnisse kann man jedoch eine Kumulationswirkung in der fünften Serie mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen.

Risberg et al. (1975) untersuchten zu Beginn des Jahres 1975 unsere Prüfsubstanz mit Hilfe des Schlaf-EEG erstmals an acht gesunden Studenten im Alter von 20 bis 30 Jahren. Unterschiedlich zu unserem Experiment gaben sie einmal 10 mg und in einer anderen Gruppe 50 mg. Während einer Ableitungsperiode von zehn Nächten wurde das Präparat zwischen der fünften und siebten Nacht verabreicht. Zeit und Ableitungsbedingungen ähnelten unserer Untersuchung.

Vergleichen wir die 10 mg-Dosierung mit unserer zweiten Serie, so erzielte die schwedische Forschungsgruppe zwischen "baseline, placebo, night 3-4" und "Drug methylperone, night 5-7" keine signifikanten Unterschiede. Die prozentuale REM-Phasendauer stieg nur geringfügig an ebenso die Tiefschlafstadien (stage III + IV). Da die Stadien III und IV nicht einzeln diskriminiert wurden, ist die genaue Zuordnung des Tiefschlafes in ein einziges bestimmtes Stadium nicht möglich. Einen Abfall der Tiefschlafdauer fanden Risberg et al. in der Serie "withdrawal, placebo, night 8-10". Signifikanz ($p < 0.05$) wird jedoch nicht wie in unserem Versuch dadurch erreicht, daß die Traumdauer unter Verum sehr stark anstieg, sondern der Rückgang des Tiefschlafes auf Werte weit unter das Ausgangsniveau ist dafür verantwortlich. Der leichte Schlaf wurde in jener Arbeit nur wenig verändert, was wohl durch die geringen Abweichungen der anderen, bei uns stärker veränderten, Parameter zu erklären ist. Die Latenzzeit bis zum Erreichen des ersten Traumstadiums war ebenfalls vermindert, jedoch fehlte auch hier die Signifikanz unseres Versuchs. Dagegen war die Latenzzeit bis zum Erreichen des ersten Schlafstadiums signifikant verlängert, sodaß man bei der verkürzten REM-Latenzzeit ein schnelles Durchlaufen der Einschlafstadien annehmen muß. Bezüglich dieses Parameters sowie der vermehrten nächtlichen Aufwachhäufigkeit kann

man dagegen in unserer Arbeit keine Gesetzmäßigkeit erkennen.

Unter 50 mg Melperon, eine Dosis, die auch wir verabreichten, traten bei den schwedischen Forschern folgende wichtige Veränderungen auf: In der Periode nach der Verumgabe ("night 8-10") lag der prozentuale Anteil des Traumschlafes signifikant niedriger. Er fiel von 19.9 % auf 15.5 % ($p < 0.01$), während er zuvor ("night 3-4") 18.5 % betragen hatte. Zum Vergleich unsere Werte: Serie IV 23.80 %, Serie V 26.65 % und Serie VI 21.67 %. Unsere Schläfer haben in der Entzugsperiode keine derart starke REM-Reduktion; zumindest ist jedoch dieselbe Tendenz zu beobachten. Man könnte dieses Phänomen als "Erholung vom Traum" bezeichnen, zumal die anderen Parameter mehr oder weniger die Ausgangsgröße erreichen. Warum jedoch in unserer Arbeit die REM-Phasendauer sich unter der höheren Dosierung im Vergleich zur zweiten Serie reduzierte, kann nicht sicher beantwortet werden. Ein Adaptationseffekt scheint unwahrscheinlich; außerdem muß die Möglichkeit diskutiert werden, daß höhere Dosen Melperon eventuell die paradoxe Schlafdauer im Sinne einer Reduktion beeinflussen könnten. Um diese Frage zu beantworten, müßten polygraphische Schlafuntersuchungen unter höheren Dosierungen durchgeführt werden (eine Dosisabhängigkeit ist z.B. für Chlorpromazin bekannt; vgl. Lewis et al. 1969).

Obwohl auch in der jetzigen Arbeit die Latenzzeit bis zum Beginn der ersten Traumphase reduziert (unter 25 mg Melperon stärker verkürzt) ist, fanden Risberg et al. unter 50 mg Melperon eine noch drastischere Verkürzung dieser Zeit. Nach nur 58.4 min (das sind noch einmal rund 13 min weniger als unter 10 mg) begann bereits die erste REM-Phase ($p < 0.05$); erhöht war auch die Zahl der Traumphasen, was wir in unserer jetzigen Arbeit nicht nachweisen konnten. Veränderungen des mittleren und mitteltiefen Schlafes traten nicht auf, was ja bei der geringen Abweichung der paradoxen Schlafdauer vom Ausgangswert auch nicht unbedingt erwartet werden konnte.

Die verminderte Wachdauer der Risbergschen Probanden sowohl unter Placebo als auch unter Verum ist mit ziemlicher Sicherheit auf die unterschiedliche Struktur der Versuchspersonen zurückzuführen. Während wir ja bekanntlich mit schlafgestörten Patienten arbeiteten, wurde der Versuch mit gesunden Studentinnen niedrigeren Durchschnittalters durchgeführt.

Vergleicht man insgesamt die Ergebnisse der schwedischen Forschungsgruppe mit den unsrigen, so stellt man teilweise Übereinstimmung, teilweise zumindest annähernd gleiche Resultate fest. Die Gesamttendenz erfährt jedoch in unserer Arbeit eine wesentlich stärkere Ausprägung. Bei der Gegenüberstellung entsprechender Größen kann der Unterschied im jetzigen Versuch häufiger statistisch gesichert werden. Der Tiefschlaf und die REM-Phasendauer wurden bei den schlafgestörten Patienten stärker auf Kosten des leichten Schlafes vermehrt. Wichtig erscheint noch die Feststellung, daß unsere Probanden schon in der "baseline"-Periode einen höheren Mittelwert der paradoxen Schlafdauer aufwiesen (22.5 % gegenüber 18.5 %). Während die totale Schlafdauer in beiden Arbeiten um etwa 40 min differiert, pendelt sich die relative Schlafdauer zwischen 420 min und 440 min ein. Die unterschiedlichen Wachliegezeiten sind wohl am ehesten auf das verschiedene Probandengut zurückzuführen (vgl. oben).

Bezüglich des REM-Schlafes gehört also Melperon zu jenen Psychopharmaka, welche die Traumdauer verlängern. Ein solcher Befund findet sich bis heute in der Literatur trotz zunehmender Anzahl von Schlafuntersuchungen sehr selten (Toyoda 1964; Hartmann 1966; Lewis et al. 1969; Risberg et al. 1973; Jovanovic 1973 a; Itil et al. 1974; Jovanovic 1974 c; Risberg 1975).

Trotz intensiver Bemühungen fand sich beim Literaturstudium kein Neuroleptikum, das bei mittelgradig schlafgestörten Patienten sowohl den desynchronisierten als auch den tiefen Schlaf auf Kosten des leichten Schlafes um einen derart unterschiedlichen Betrag anhob.

Wie schon in der Einleitung beschrieben, wurde das Präparat bei psychiatrischen Patienten wiederholt eingesetzt. Die Untersucher (Simmelsgaard et al. 1967; Ambrozi et al. 1969; Walcher 1970; Beck-Nielsen et al. 1970; Lethowaara 1972) sahen unter Melperonverabreichung einen deutlich besseren Schlaf, mit teilweise verlängerter Schlafdauer, mit weniger Unterbrechungen sowie einem fehlenden morgendlichen "Hang-over" wie es für barbiturathaltige Schlafmittel bekannt ist. Die Auswertungen erfolgten jedoch ohne hirnelektrische Ableitungen, sondern auf Grund nächtlicher Beobachtungen. So ist es natürlich nicht möglich, eine Begründung für das verbesserte Schlafverhalten mittels elektroenzephalographischer Kriterien zu geben.

Da in dieser Arbeit nur Schlafprofil und ultradiane Schlafperiodik des Menschen geprüft wurden, ist es nicht möglich, ein abschließendes Urteil über die Einsatzbreite dieses Neuroleptikums zu fällen. Trotz der deutlich schlafverbessernden Wirkung kann man es nicht mit den herkömmlichen Hypnotika gleichsetzen, da unter seiner Verabreichung weder die Traumdauer herabgesetzt wird noch ein REM-Rebound im Sinne einer Zunahme des paradoxen Schlafes nach Absetzen von Melperon auftritt (vgl. Jovanovic 1973 a).

Hartmann (1968 b) stellte 1968 die These auf, eine Zunahme der Traumdauer auf Kosten anderer Schlafstadien sei der beste Indikator für einen guten Schlaf. Je länger die Traumphasendauer während einer definierten Gesamtschlafdauer sei, desto besser sei der morgendliche Zustand des Schläfers, egal ob es sich um einen gesunden oder kranken Menschen handele. Da mannigfache endogene und exogene Faktoren den paradoxen Schlaf angriffen, bezeichnete der Autor die Traumdauer als "fragile state".

Unterstützen wir die Hartmannsche These des "leicht erschütterlichen Stadiums", so müßten sich unsere Probanden am nächsten Tage besonders wohl gefühlt haben, da sie ja über eine sehr lange Traumdauer verfügten. Mit Hilfe der ausgewerteten Fragebögen (Selbstbeurteilung)

können wir diese Frage positiv beantworten.

Interessant wäre es, die Wirkung des Butyrophenonderivates Melperon auf das Schlafverhalten an endogen depressiven Patienten zu testen. Bei elektroenzephalographischen Untersuchungen mit diesem Personenkreis fanden viele Autoren einen sehr schlechten Schlaf, der sich vor allem durch eine starke Reduktion der paradoxen Schlafdauer auszeichnete (Gresham et al. 1965; Mendels et al. 1966; Hauri et al. 1973; Hajnsek et al. 1973; Jovanovic 1973 a; Dürrigl et al. 1973; Vogel et al. 1975).

Insgesamt ergibt sich sowohl durch die signifikante Verlängerung des Tiefschlafs als auch der Traumdauern auf Kosten des leichten Schlafes eine neue, besondere Stellung dieses Präparats in der Butyrophenonreihe wie auch unter den Neuroleptika überhaupt; Melperon zeigte in den beiden Serien, in denen es verabreicht wurde, einen anderen Effekt als man ihn gewöhnlich bei Psychopharmaka findet.

Abschließend sei noch die Tatsache erwähnt, daß sich die Substanz Melperon in ihren Wirkungen von sämtlichen bisher in der Universitäts-Nervenklinik untersuchten Substanzen unterscheidet.

B) Die Problematik der Effekte im Vergleich mit der Sommergruppe (Vergleichsgruppe): Chronopharmakologische Aspekte

Zur Diskussion stehen die Aspekte der infradianen und der ultradianen Biorhythmik des Schlafes. Darüberhinaus haben wir uns hier einmal mit der chronobiologischen Rhythmik im allgemeinen und dazu mit den chronopharmakologischen Problemen speziell auseinanderzusetzen. Nach den in der Einleitung dieser Arbeit angegebenen Publikationen war es zu erwarten, daß sich die Effekte einer chemisch-pharmakologischen Substanz, dargeboten zu verschiedenen Jahreszeiten, voneinander unterscheiden müßten. Dies trifft jedoch für dieses Experiment nicht zu, wie oben dargelegt wurde. Die Gründe hierfür sind vielfältig; in den folgenden Ausführungen können nur einige erwähnt werden.

a) Alter und Geschlecht der Versuchspersonen beider Gruppen unterschieden sich nicht voneinander. Diese Tatsache wäre für den gleichen Effekt im Frühling und Sommer erklärbar. Für die chrono-pharmakologischen Aspekte ist die Auswahl der Versuchspersonen sicherlich von Bedeutung. Die gleichen Effekte jedoch können durch Alter und Geschlecht allein nicht erklärt werden.

b) Persönlichkeitsmerkmale könnten eine Rolle gespielt haben. Auf dieses Merkmal hin wurden die Fragebögen, die unsere Probanden ausfüllten, nicht untersucht, sodaß diese Frage offen bleiben muß.

c) Die Angststruktur wurde zwar mittels Hamilton Anxiety Rating Scale für die einzelnen Patienten geprüft; die Fragebögen sind jedoch nicht für diese Arbeit ausgewertet worden. Die Analyse der Merkmale unter a) und b) wurde aus den unter d) aufgeführten Gründen nicht vorgenommen.

d) Das untersuchte Kollektiv war bei unseren beiden Gruppen relativ zu klein. Dies erschwert die Analyse der Persönlichkeitsmerkmale. Wenn z.B. zehn Probanden nach dem Freiburger Persönlichkeits-Inventar (FPI) von Fahrenberg und Selg (1970) in neun unabhängige, bipolare Dimensionen eingeteilt würden, so verkleinerte sich die jeweilige Gruppe soweit, daß Gruppenvergleiche völlig hinfällig wären.

Bei den nächsten diesbezüglichen Untersuchungen muß dieser Faktor unbedingt berücksichtigt werden.

e) Dem Körpergewicht haben wir bei diesen Untersuchungen unsere Aufmerksamkeit gewidmet, doch wurden nur die Merkmale des Unter- und Übergewichtes berücksichtigt. Dies kam bei unseren Einschlußkriterien zum Ausdruck. Innerhalb der einzelnen Gruppen nahmen wir keine weiteren Analysen des Körpergewichts vor. Für das Stadium der chronopharmakologischen Aspekte muß dieser Faktor bei den nächsten Untersuchungen besonders beurteilt werden.

f) In diesem Zusammenhang wird darauf hingewiesen, daß Pharmakokinetik, d.h. Resorption, Verteilung und Elimination des Präparates, bei den einzelnen Versuchspersonen nicht geprüft wurde. Bei unseren nur orientierenden polygraphischen Untersuchungen konnte dieses Problem nicht in Betracht gezogen werden.

g) Auch die Pharmakodynamik, d.h. Konzentration der Substanz sowie Rezeptorverhalten innerhalb eines Organismus, wurde bei dieser Untersuchung nicht berücksichtigt.

h) Äußere Störfaktoren, die das Studium der chronopharmakologischen Aspekte beim Menschen beeinträchtigen, müssen soweit als möglich ausgeschlossen werden. Lärmschutz haben wir nicht immer gewährleisten können. Die konstante Raumtemperatur in den Versuchsräumen konnte ebenfalls nicht erreicht

werden, Temperaturänderungen in einem gewissen Rahmen waren unvermeidbar. Die Luftfeuchtigkeit wurde nicht gemessen, was bei chronopharmakologischen Untersuchungen zweifelsohne von Bedeutung ist.

Auf jeden einzelnen, hier angeführten Parameter muß bei Experimenten in Zukunft Rücksicht genommen werden.

i) Neben anderen Aspekten stellt sich die Frage, ob die Auswertung des Schlafprofils und der ultradianen Schlafperiodik allein zum Studium von chronopharmakologischen Gesichtspunkten ausreicht. Wenn man z.B. die einzelnen Merkmale der raschen Augenbewegungen auswertet, so findet man Unterschiede auch dort, wo solche beim Schlafprofil nicht auftauchen (Jovanovic 1974 a). Die Auswertung der Hirnwellen selbst ergibt ebenfalls dort Unterschiede, wo man sie beim Schlafprofil allein nicht findet. Eine solche Auswertung hätte eine hochspezielle elektronische Ausrüstung erfordert, die uns nicht zur Verfügung stand. Die EKG-Auswertung, wie sie Müller (1974) und Müller (1975) vornahmen, stand ebenfalls nicht auf unserem Untersuchungsplan, was zusätzlich von Bedeutung sein könnte.

j) Die Untersuchungsdauer kann eine Rolle gespielt haben. Die Verabreichung der Substanz für die Dauer von jeweils zweimal drei Tagen scheint zum Studium der chronopharmakologischen Aspekte nicht auszureichen. Eventuell müßte für die Zukunft eine Gabe des Psychopharmakons über einen längeren Zeitraum hinweg ins Auge gefaßt werden.

k) Gleich darauf stellt sich die Frage der longitudinalen Studie mit größeren Untersuchungskollektiven und gekreuzter Verabreichung (mit Placebo), welche die Störfaktoren reduzieren könnten.

l) Bei der statistischen Datenverarbeitung muß überlegt werden, welche statistischen Analysen noch ausgearbeitet werden müssen, um die Problematik von dieser Seite aus zu mildern.

m) Man könnte so weit gehen und die Faktoren geographische Lage, meteorologische Beeinflussung etc. in die Kalkulation mit einzubeziehen. Diese Parameter sind als Zeitgeber bei der chronobiologischen und chronopharmakologischen Untersuchung von Bedeutung.

n) Eine entsprechende Diät der Vpn während des Untersuchungszeitraumes hätte eventuell die Störfaktoren vermindern können.

Wir hoffen, mit unserer Arbeit einen ersten, ganz geringen Anfang gemacht und Hinweise für die weiteren Untersuchungen gegeben zu haben. Umfang und Schwere der polygraphischen Registrierungen des Schlafes, technische und persönliche Ausrüstung haben uns keine Möglichkeit einer weiteren Vertiefung und Erweiterung dieser Studie gegeben.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Auswirkungen des Butyrophenonderivates Melperon auf Schlafprofil und ultradiane Schlafperiodik zu verschiedenen Jahreszeiten wurden in einem Einfachblindversuch mit zwei Gruppen von Versuchspersonen (einer Frühlings- und einer Sommergruppe) ermittelt. Das Experiment umfaßte je zehn Patienten mit mittelgradig ausgeprägten Schlafstörungen beiderlei Geschlechts im Alter von 20 bis 54 Jahren (Durchschnittsalter 35.6 Jahre).

Die Untersuchung unterteilten wir jeweils in folgende sechs Serien:

Serie I	(2.-4.Nacht):	Placebo vor der Verumgabe
Serie II	(5.-7.Nacht):	25 mg Melperon
Serie III	(8.-10. Nacht):	Rebound-Untersuchungen
Serie IV	(11.-13.Nacht):	Vergleichsnächte für die höhere Dosierung
Serie V	(14.-16.Nacht):	50 mg Melperon
Serie VI	(18.-19.Nacht):	Rebound-Untersuchungen.

Die erste und letzte Nacht wurden nicht in die Auswertungen miteinbezogen.

Die nächtlichen polygraphischen Schlafregistrierungen (EEG, EOG, EKG, EMG) werteten wir visuell hinsichtlich der Aufschlüsselung in einzelne Schlafstadien aus. Diese Ergebnisse wurden einer statistischen Datenverarbeitung unterzogen und aus jeder Versuchsserie und jeder Versuchsgruppe Mittelwert, Standardabweichung, mittlerer Fehler des Mittelwertes und Variationskoeffizient berechnet.

Zusätzlich verglichen wir mit Hilfe des Studentschen t-Testes für verbundene Stichproben sowie des Wilcoxon-Testes folgende Kombinationen:

Serie I/Serie II, weiterhin I/III, II/III, IV/V, IV/VI, V/VI und II/V.

Aufgrund der Resultate konnten wir einen Placeboeffekt ausschließen. Im einzelnen traten bei beiden Versuchsgruppen folgende Veränderungen auf:

a) Der leichte Schlaf wurde unter Melperon sehr stark verkürzt, wobei die höhere Dosierung eine drastischere Reduktion verursachte.

b) Der Tiefschlaf war im ersten Nachtdrittel, speziell in der ersten ultradianen Schlafperiode, verkürzt. Schon in der zweiten Schlafperiode, vor allem aber in den letzten beiden Nachtdritteln, wurde der Tiefschlaf unter Melperon signifikant vermehrt. Diese Zunahme kann als Tiefschlaf-Rebound innerhalb einer Nacht angesehen werden.

c) Auch der paradoxe Schlaf wurde bezüglich der Gesamtschlafdauer sowohl absolut als auch relativ unter Melperon signifikant verlängert. Dabei findet sich im ersten Nachtdrittel die geringste Irrtumswahrscheinlichkeit. Unter 25 mg Melperon stellt sich die REM-Dauer etwas länger dar als unter der höheren Dosierung. Im mittleren Drittel bleibt die Traumdauer nahezu unverändert, während im letzten Nachtdrittel wieder ein leichter Anstieg zu verzeichnen ist.

Die Verlängerung sowohl des Traumschlafes als auch zusätzlich jene des Tiefschlafes wurden in der mir zugänglichen Literatur in diesem Ausmaße nicht beschrieben.

d) Die Latenzzeit bis zum Erreichen der ersten Traumperiode verkürzte sich unter der geringeren Dosis von Melperon signifikant, unter der höheren Dosierung immer noch deutlich.

e) Die Anzahl der Stadienwechsel, d.h. die Übergänge von einem Stadium ins andere, sind sowohl unter 25 mg Melperon als auch unter der doppelten Menge deutlich erhöht.

f) Beim Vergleich der Dauern der ultradianen Schlafperioden war vor allem die erste Schlafperiode deutlich verkürzt.

g) Signifikante Unterschiede zwischen der Frühlings- und Sommergruppe haben sich nicht ergeben. Auf viele Störfaktoren wird hingewiesen.

In der Diskussion werden die Resultate mit Arbeiten anderer Forschungsgruppen verglichen. Ein ähnlicher Versuch, den schwedische Wissenschaftler durchführten, wird näher beleuchtet.

Herrn Univ.-Doz. Dr.Dr. U.J. JOVANOVIC danke ich
für die Überlassung des Themas und für die Übernahme
des Referates.

Herrn Prof. Dr. O. SCHRAPPE spreche ich meinen Dank aus
für die Übernahme des Korreferates.

Bei Frau Dr. I. HAUBITZ bedanke ich mich für die Beratung
bei der statistischen Bearbeitung des Datenmaterials.

LITERATUR

Ambrozi, L., Birkmeyer, W. und Danielczyk, W. — Die Objektivierbarkeit psychopharmakologischer Drogen am Beispiel von Metylperon. Int. Pharmacopsychiat. 1969, 2: 38 - 58.

Bartter, F.C. — Periodicity and Medicine. In: Scheving, L.E., Halberg, F. and Pauly, J.E. (Hrsg.): Chronobiology. Thieme, Stuttgart 1974, 6 - 13.

Beck-Nielsen, J. und Clausen, J. — Methylperone and Promazine as sedatives for confuse elderly patients (Translation). Nord. Med. 1970, 83: 659 - 661.

Benkert, O. und Hippius, H. — Psychiatrische Pharmakotherapie. Springer, Berlin. 1974.

Blatt, S.J. and Quinlan, D.M. — The Physiological Effects of Rapid Shifts in Temporal Referents. Stud. Gen. Berlin 1970, 6: 533 - 549.

Borenstein, P. and Cujo, P. — Influence of Barbiturates and Benzodiazepines on the Sleep EEG. In: Itil, T.M.(Hrsg.): Psychotropic Drugs and the Human EEG. Modern Problems of Pharmacopsychiatry, 8. Karger, Basel 1974, 182 - 192.

Brezinova, V., Oswald, I., Dunleavy, D.L.F. and MacLean, A.W. — Chronic Studies of Tricyclic Drugs. In: Jovanovic, U.J. (Hrsg.): Die Natur des Schlafes. Fischer, Stuttgart 1973, 87 - 89.

Bunney, W.E., Davis, J.M., Weil-Malherbe, M. and Smith, E.R.B. — Biological Changes in Psychotic Depression. Arch. gen. Psychiat. 1967, 16: 448 - 460.

Cagnoni, M., Tarquini, B., Orzalesi, R. and Romano, S. — Gastric Function in a Group of Vagotomized Patients with Duodenal Ulcer and in a Control Group: A Temporal Study. In: Scheving, L.E., Halberg, F. and Pauly, J.E. (Hrsg.): Chronobiology. Thieme, Stuttgart 1974, 98 - 99.

Christensen, J.A., Hernestam, S., Lassen, J.B. and Sterner, N. — Pharmacological and Toxicological Studies on Gamma-(4-methylpiperidino)-p-fluorobutyrophenone (FG 5111) - a New Neuroleptic Agent. Acta Pharmacol. Toxicol. 1965, 23: 109 - 132.

Christian, W. — Klinische Elektroenzephalographie. Thieme, Stuttgart 1968.

Curtis, G.C. and McEvoy, D. — Low Amplitude Infradian Cycles of Urinary 17-Hydroxycorticosteroid Excretion in a Healthy Male Subject. In: Scheving, L.E., Halberg, F. and Pauly, J.E. (Hrsg.): Chronobiology. Thieme, Stuttgart 1974, 523 - 526.

D'Agata, R., Vigneri, R. and Polosa, P. — Chronobiological Study on Growth Hormone Secretion in Man: Its Relation to Sleep Wake Cycles and to Increasing Age. In: Scheving, L.E., Halberg, F. and Pauly, J.E. (Hrsg.): Chronobiology. Thieme, Stuttgart 1974, 81 - 87.

Degkwitz, R. — Leitfaden der Psychopharmakologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1967.

Dement, W.C. and Kleitman, N. — Cyclic Variations of EEG during Sleep and their relation of Eye Movements, Body Motility and Dreaming. Electroencephalogr. Clin.Neurophysiol. 1957, 9: 673 - 690.

Dürrigl, V., Rogina, V., Stojanovic, V., Hajnsek, F., Gubarev, N. and Jovanovic, U.J.
Sleep of Depressed Patients under the Influence of Antidepressive Drugs - A Study of Two Substances. In: Jovanovic, U.J. (Hrsg.): Die Natur des Schlafes. Fischer, Stuttgart 1973, 203 - 208.

Edmunds, L.N.
Clocked Cell Cycle Clocks: I. Cell Cycle Clocks, Cell Division Cycles, and Circadian Rhythm. Waking and Sleeping, 1977(a), Vol. I /3 : 227 - 242.

Edmunds, L.N.
Clocked Cell Cycle Clocks: II. Implications Toward Chronopharmacology and Aging. Waking and Sleeping, 1977 (b), Vol. I/3: 243 - 252.

Edmunds, L.N., Sulzman, F.M., and Walther, W.G.
Circadian Oscillations in Enzyme Activity in Fuglena and Their Relation to the Circadian Rhythm of Cell Division. In: Scheving, L.E., Halberg, F., and Pauly, J.E. (Hrsg.): Chronobiology. Thieme, Stuttgart 1974, 61 - 66.

Fahrenberg, J. und Selg, H.
Das Freiburger Persönlichkeitsinventar. Hogrefe, Göttingen 1970.

Feinberg, I., Wender, P.H., Koresko, R.L., Gottlieb, F. and Piehula, J.A.
Differential effects of chlorpromazine and phenobarbital on EEG sleep patterns. J. Psychiat. Res. 1969, 7: 101 - 109.

Franzen, G., Lenninger, S.and Stigmar, I.
Clinical Evaluation of Methylperone (Buronil) with Epileptics. Nord. Psychiat. T., 1974, 28: 23 - 28.

Freemon, F.R.
Clinical Pharmacology of Sleep. A Critical Review. Charles C. Thomas Publisher, Springfield 1972, 96 - 116.

Friedman, A.H. — Serendipity and Chronobiology in Pharmacology. In: Scheving, L.E., Halberg, F., and Pauly, J.E. (Hrsg.): Chronobiology. Thieme, Stuttgart 1974, 163 - 167.

Gresham, S.C., Agnew, H.W. and Williams, R.L. — The Sleep of Depressed Patients. An EEG and Eye Movement Study. Arch. Gen. Psychiat., 1965, 13: 503 - 507.

Groß, H. und Haberler, H. — Klinische Erfahrungen mit Methylperon, einem neuen Butyrophenonderivat. Int. Pharmacopsychiat., 1970, 5: 44 - 53.

Haase, H.J. — Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Medikamenten. Schattauer, Stuttgart 1972.

Hajnsek, F., Dogan, S., Gubarev, N., Dürrigl, V., Stojanovic, V. und Jovanovic, U.J. — Some Characteristics of Sleep in Depressed Patients - A Polygraphic Study. In: Jovanovic, U.J. (Hrsg.): Die Natur des Schlafes, Fischer, Stuttgart 1973, 197 - 202.

Halberg, F. — The Chronobiology of convulsive disorders with notes on drugs affecting the C.N.S. Totus homo, 1978, X (8); 20 - 30.

Hartmann, E. — Reserpine: Its effect on the sleep-dream cycle in man. Psychopharmacologia, 1966, 9: 242 - 247.

Hartmann, E. — The Effect of Four Drugs on Sleep Patterns in Man. Psychopharmacologia, 1968 (a), 12: 346 - 353.

Hartmann, E. — On the Pharmacology of Dreaming Sleep (The D State). J. Nerv. Ment. Dis., 1968 (b), 146: 165 - 173.

Hartmann, E. — Longitudinal Studies of Sleep and Dream Patterns in Manic Depressive Patients. Arch. Gen. Psychiat., 1968 (c), 19: 312 - 329.

Hartmann, E. — Functions of Sleep. In: Jovanovic, U.J. (Hrsg.): Die Natur des Schlafes. Fischer, Stuttgart 1973, 238 -250.

Hartmann, E. — Effect of Psychotropic Drugs on Desynchronized Sleep. In: Itil, T.M. (Hrsg.): Psychotropic Drugs and the Human EEG. Modern Problems of Pharmacopsychiatry, 8: Karger, Basel 1974, 216 - 227.

Hartmann, E. and Cravens, J. — The effects of long term administration of psychotropic drugs on human sleep. IV. The effects of Chlorpromazine. Psychopharmacologia, 1973, 33: 203 - 208.

Hauri, P. and Hawkins, D.R. — Individual Differences in the Sleep in Depression. In: Jovanovic, U.J. (Hrsg.): Die Natur des Schlafes. Fischer, Stuttgart 1973, 193 - 197.

Itil, T.M. — The Effect Of Minor and Major Tranquilizers on Digital Computer Sleep Prints. In: Jovanovic, U.J. (Hrsg.): Die Natur des Schlafes. Fischer, Stuttgart 1973, 78 - 87.

Itil, T.M., Gannon, P., William, H.S.U. and Klingenberg, H. — Digital Computer Analyzed Sleep and Resting EEG During Haloperidol Treatment. Amer. J. Psychiat. 1970, 127: 462 - 470.

Itil, T.M., Saletu, G. and Akpinar, S. — Classification of Psychotropic Drugs Based on Digital Computer Sleep Prints. In: Itil, T.M. (Hrsg.): Psychotropic Drugs and the Human EEG. Modern Problems of Pharmacopsychiatry, 8, Karger, Basel 1974, 193- 215.

Janssen, P.A.J. — Haloperidol and related butyrophenones. In: Gordon, M.(Hrsg.): Psychopharmacological Agents, vol. II. Academic Press, New York and London 1967, 199 - 248.

Jouvet, M. — Paradoxical Sleep. A study of its nature and mechanism. Progr. Brain Res. 1965, 18: 20 - 62.

Jouvet, M. — Neurophysiologische Mechanismen im Schlaf. In: Jovanovic, U.J. (Hrsg.): Der Schlaf - Neurophysiologische Aspekte. Barth, München 1969.

Jouvet, M. — The Role of Monoamines and Acetylcholine-Containing Neurons in the Regulation of the Sleep-Waking Cycle. In: Jouvet, M. and Moruzzi, G.: Reviews of Physiology. Vol. 64: Neurophysiology and Neurochemistry of Sleep and Wakefulness. Springer, Berlin 1972, 166 - 307.

Jovanovic, U.J. — Normal Sleep in Man. Hippokrates, Stuttgart 1971.

Jovanovic, U.J. — Results obtained by the Würzburg University Research Group in Regard to Neurophysiological Aspects of Sleep. In: Jovanovic, U.J. (Hrsg.): Die Natur des Schlafes. Fischer, Stuttgart 1973 (a), 43 - 47.

Jovanovic, U.J. — Untersuchung des Schlafes unter Wirkung von Alimenazin (Theralene). Med. Welt, 1973 (b), 26: 1245 - 1251.

Jovanovic, U.J. — Categories of Psychotropic Drug Effect on Sleep EEG and EOG. Activ. nerv. sup., 1974 (a), 16: 209 - 210.

Jovanovic, U.J. — Schlaf und Traum. Fischer, Stuttgart 1974 (b).

Jovanovic, U.J. — Zur Therapie von Schlafstörungen. Polygraphische Registrierung des Schlafprofils bei Patienten mit Schlafstörungen nach Anwendung von Clindorm^{R}. Fortschr. Med. 1974 (c), 8: 345 - 350.

Jovanovic, U.J. — Vigilanzverlauf und Schlafqualitäten unter Wirkung von Flunitrazepam. Klin. Anästhes. Intensivther., 1978 (a), 17: 25 - 53.

Jovanovic, U.J. — Biorhythmic Aspects of Sleep-Waking-Cycle in Healthy and ill People. Totus Homo, 1978 (b), X (8): 31- 59

Jovanovic, U.J. — Zur Methodik der Chronopsychologie. Inaugural-Diss., Würzburg 1978 (c).

Jovanovic, U.J., Brocker, E., Dürrigl, V., Hajnsek, F., Kirst, D., Rogina, F., Rouik, J., Stojanovic, V. und Tan-Eli,B. — Vigilanz und Schlaf bei Gesunden und Depressiven unter Wirkung von Maprotilin (Ludiomil^{R}). In: Kielholz, P. (Hrsg.): Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis. Huber, Bern 1971, 180 - 194.

Jüntgen, H.-L. — Butyrophenone. In: Materia Medica Nordmark, 1977, 29: 138 - 149.

Kales, A., Preston, T.A., Tan, T.L. and Allen, C. — Hypnotics and Altered Sleep- Dream Patterns. I. All-night EEG Studies of Glutethimide, Methyprylon and Pentobarbital. Arch. Gen. Psychiat., 1970, 23: 211 - 218.

Kales, A., Kales, J.D., Scharf, M.B. and Tan, T.L. — Hypnotics and Altered Sleep-Dream Patterns. II. Allnight EEG Studies of Chloral Hydrate, Flurazepam and Methaqualone. Arch. Gen.Psychiat., 1970, 23: 219 - 225.

Kales, J., Kales, A., Bixler, E.O. and Syle, E.S. — Effects of placebo and Flurazepam on sleep patterns in insomniac subjects. Clin. Pharm. Ther. 1971, 12: 691 - 697.

Kinzie, J.D. and Markoff, R. — A Systematic Approach to Sleep Disorders: Review and Treatment. Hawaii Med. J. 1974, 33: 412 - 417.

Kirkegaard, G. and Kirkegaard, A. — Nebenwirkungen von Methylperone bei Dauerbehandlung bis zu 8 Jahren. Arzneim.-Forsch. 1974, 24: 1115 - 1117.

Koella, W.P. — Schlafstörungen und ihre Behandlung. Ther. Umschau, 1974, 31: 840 - 851.

Kretzschmar, R., Otto, J., Teschendorf, H.J. und Worstmann, W. — Pharmakologische Untersuchungen zur sedativen und schlafanstoßenden Wirkung von 4'-Fluor-4-(4-methyl-piperidino)-butyrophenon (Melperon). Vortrag AGNP, Nürnberg 1975.

Kriebel, J. — Changes in Internal Phase Relationship during Isolation. In: Scheving, L.E., Halberg, F., and Pauly, J.E. (Hrsg.): Chronobiology. Thieme, Stuttgart 1974, 451 - 459.

Kupfer, D.J., Wyatt, R.J. and Davis, J.M. — Chlorpromazine and Sleep in Psychiatric Patients. Arch. Gen. Psychiat. 1971, 24: 185 - 189.

Lester, B.K. and Guerrero-Figueroa, R. — Effects of some Drugs on Electro-encephalographic Fast Activity and Dream Time. Psychophysiology, 1966, 2: 224 - 236.

Lethowaara, R. — Buronil® in the Treatment of the Mentally Deficient. Psychopharmaca Therapy of the Agitated Oligophrenic Patients. (Translation) Suomen Lääkärilekti, 1972, 14.

Lewis, S.A. and Evans, J.I.
Dose Effects of Chlorpromazine on Human Sleep. Psychopharmacologia, 1969, 14: 342 - 348.

Ljungberg, I. and Bjerkenstedt, L.
A Pilot Study of Buronil^{R}. (unveröffentlicht).

Loewi, O.
Über hormonale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. Pflügers Arch. ges. Physiol., 1922, 189: 239 - 242.

Loomis, A.L., Harvey, E.N. and Hobart, G.A.
Cerebral States during Sleep, as Studied by Human Brain Potentials. J. exp. Psychol. 1937, 21: 127 - 144.

Mendels, J. and Hawkins, D.R.
Sleep Disturbance in Depressive Syndromes. Amer. J. Psychiat. 1966, 123: 682 - 690.

Mendels, J. and Hawkins, D.R.
Sleep Laboratory Adaption in Normal Subjects and Depressed Patients ("First Night Effect"). Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1967, 22: 556 - 558.

Meyer, W.J., Deley, C.S., Levine, H., Halberg, F., and Bartter, F.C.
A Study of Periodicity in a Patient with Hypertension: Relations of Blood Pressure, Hormones and Electrolytes. In: Scheving, L.E., Halberg, F. and Pauly, J.E. (Hrsg.): Chronobiology. Thieme, Stuttgart 1974, 100 - 107.

Morgane, P.J. and Stern, W.C.
Rhythm of the Biogenic Amines in the Brain and Sleep. In: Scheving, L.E., Halberg, F.,and Pauly, J.E., (Hrsg.): Chronobiology. Thieme, Stuttgart 1974 , 506 - 511.

Müller, H.G.
Weitere Untersuchungen der Herzfrequenz im Nachtschlaf gesunder Menschen. Das Studium der tonischen Veränderungen in den Stadien und Perioden des Schlafes. Inaugural-Diss., Würzburg 1974.

Müller, H.K.M. — Die Herzfrequenz im Nachtschlaf gesunder Menschen. Das Stadium der Geschlechtsunterschiede, der Adaptation und der Traumphasen. Inaugural-Diss., Würzburg 1974 .

Münch, G. — Zur Problematik der EEG-Veränderungen im Schlaf. Experimentelle Untersuchungen an gesunden Menschen jüngeren Alters. Inaugural-Diss., Würzburg 1975.

Mair, V., Brown, T. and Bau, D. — Hypothalamic Regulation of Hepatic Hexobarbital Metabolizing Enzyme System. Europ. J. Pharmacol., 1970, 9: 31 - 40.

Neundörfer, B. — EEG-Fibel. Fischer, Stuttgart 1975.

Oswald, I. — Drug Research and Human Sleep. Ann.Rev.Pharmacol. 1973, 13: 243 - 252.

Pein, B. — Periodische Schwankungen der bioelektrischen Hirnpotentiale bei Kindern-Bettnässern während des Schlafes. Inaugural-Diss., Würzburg 1977.

Pfanzagl, J. — Allgemeine Methodenlehre der Statistik II. Walter de Gruyter, Berlin 1966.

Philippens, K.M.H. — Circadian Variations in Rat Liver Mitochondrial Activity. In: Scheving, L.E., Halberg, F., and Pauly, J.E. (Hrsg.): Chronobiology. Thieme Stuttgart 1974, 23 - 28.

Poirel, C. — Some Circadian Rhythms in Experimental Ethology and Comparative Psychopathology. In: Scheving, L.E., Halberg, F., and Pauly, J.E. (Hrsg.): Chronobiology. Thieme Stuttgart, 1974, 540 - 543.

Reinberg, A., Apfelbaum, M., Assan, R., and Lacatis, D.
Persisting Circadian Rhythm in Insulin, Glucagon, Cortisol etc. of Healthy Young Women During Caloric Restriction (Protein Diet). In: Scheving, L.E., Halberg, F., and Pauly, J.E. (Hrsg.): Chronobiology. Thieme Stuttgart 1974, 88 - 95.

Risberg, A.-M., Risberg, J. and Ingvar, D.H.
REM-Sleep after small Doses of Laevomepromazine in Normals. In: Koella, W.P. and Levin, P. (Hrsg.): Sleep - Physiology, Biochemistry, Psychology, Pharmacology, Clinical Implications. Karger, Basel 1973, 499 - 503.

Risberg, A.-M., Henricson, S., Elmqvist, D. and Ingvar, D.H.
Effects of a New Butyrophenone Derivative (Buronil^{R}) on Nocturnal Sleep in Normal Man. Psychopharmacologia 1974, 43: 95 - 99.

Risberg, A.-M., Risberg, J., Elmqvist, D. and Ingvar, D.H.
Effects of Dixyrazine and Methaqualone on the Sleep Pattern in Normal Man. Europ. J.Clin. Pharmacol. 1975, 8: 227 - 231.

Ruby, J.R., Scheving, L.E., Gray, S.B.,and White, K.
Demonstration of a Circadian Rhythm of Nuclear DNA in Liver. In: Scheving, L.E., Halberg, F., and Pauly, J.E. (Hrsg.): Chronobiology. Thieme, Stuttgart 1974, 33 - 37.

Schubert, Ch.W.
Der Effekt eines Benzodiazepinpräparates auf den Schlaf Gesunder. Polygraphische Registrierungen des Schlafes bei jungen Menschen. Inaugural-Diss., Würzburg 1975.

Schulte, W. und Tölle, R.
Psychiatrie. Springer,Berlin 1975.

Simmelsgaard, H., Mellergaard, M. and Vangtorp, A.
Buronil^{R} - et nyt butyrophenonderivat. Nord. Med. 1967, 77: 210 - 213.

Stey, I. and Theissen, R.
Rapid Eye Movements during Sleep under the Effect of Hypnotics. In: Jovanovic, U.J. (Hrsg.): Die Natur des Schlafes. Fischer, Stuttgart 1973, 63.

Stone, J.E., Scheving, L.E., Burns, E.R., and Graham, M.
Circadian Rhythm of Ornithine Decarboxylase Activity in Mouse Liver. Effect of Isoproterenol and Clellands Reagent. In: Scheving, L.E., Halberg, F., and Pauly, J.E. (Hrsg.): Chronobiology. Thieme Stuttgart, 1974, 38 - 41.

Stroebel, C.F.
Autorhythmomentry Methods for Longitudinal Evaluation of Daily Life Events and Mood: Psychophysiological Chronotography. In: Scheving, L.E., Halberg, F.,and Pauly, J.E. (Hrsg.): Chronobiology. Thieme Stuttgart, 1974, 379 - 385.

Toyoda, J.
The effects of chlorpormazine and imipramine on the human nocturnal sleep electroencephalogram. Folia psychiat. neurol. jap. 1964, 18: 198 - 221.

Vangtorp, A., Hernestam, S., Buus-Lassen, J. and Fabricius, J.
Pharmacological and Clinical Experience with a New Psychopharmacological Drug Methylperone. (Translation). Farm. Tid., 1968, 78: 345 - 351.

Vogel, G.W., Thurmond, A., Gibbons, P., Sloan, K., Boyd, M. and Walker, M.
REM-Sleep Reduction Effects on Depression Syndromes. Arch. Gen. Psychiat. 1975, 32: 765 - 777

Walcher, W.
Klinische Untersuchungen mit dem Butyrophenonderivat "Buronil". Int. Pharmacopsychiat. 1970, 4: 59-66.

Walker, P.R. and Potter, van, R. — Diurnal Rhythms of Hepatic Enzymes from Rats Adapted to Controlled Feeding Schedules. In: Scheving, L.E., Halberg, F., and Pauly, J.E. (Hrsg.): Chronobiology. Thieme Stuttgart, 1974, 17 - 22.

Weber, E. — Grundriß der biologischen Statistik. Fischer, Jena 1961.

Zung, W.W.K. — Antidepressant Drugs and Sleep. Exp. Med. Surg. 1969, 27: 124 - 139.

LEBENSLAUF

Am 23. Februar 1952 wurde ich in Aschaffenburg geboren.

Nach meiner Schulzeit begann ich im Sommersemester 1973 mit dem Studium der Medizin an der Universität Würzburg. Im März 1975 absolvierte ich die Ärztliche Vorprüfung, ein Jahr später den ersten Teil, im Frühjahr 1978 den zweiten und im April/Mai 1979 den dritten Teil der Ärztlichen Prüfung.

Im Rahmen des Praktischen Jahres war ich von April 1978 bis August 1978 an der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg tätig. Die beiden Pflichtfächer, Innere Medizin und Chirurgie, leistete ich am Städtischen Krankenhaus Aschaffenburg (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg) ab.

Die Approbation als Arzt wurde mir nach bestandenem dritten Teil der Ärztlichen Prüfung am 2. Mai 1979 verliehen.

Seit 1. August 1979 arbeite ich als Assistenzarzt auf der Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Aschaffenburg.

Seit 1977 bin ich verheiratet.

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80